



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**"Melanoma maligno cutáneo y mucoso en el Hospital
Nacional Edgardo Rebagliati Martins: un estudio
clínico, histopatológico durante el periodo enero 2002 a
diciembre 2011"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica

AUTOR

Natalia Beatriz CORAS ÁLVAREZ

ASESOR

Domingo Antonio MORALES LUNA

Lima, Perú

2012



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Coras N. Melanoma maligno cutáneo y mucoso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: un estudio clínico, histopatológico durante el periodo enero 2002 a diciembre 2011 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2012.

DEDICATORIA

A mis padres que me han guiado
en el camino de la vida, a mis
maestros por sus sabios consejos y
enseñanzas.

AGRADECIMIENTO:

- ❖ Al Dr. Domingo Morales Luna, por la asesoría en el presente trabajo de investigación.
- ❖ Al Dr. Tomas Carbajal Chávez, por sus enseñanzas en el conocimiento de la dermatopatología.
- ❖ Al Dr. Alejandro Yábar Berrocal, jefe del departamento de anatomía patológica, por la información de casos registrados de melanomas malignos.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	2
2.1.- Planteamiento del Problema:.....	2
2.2.- Marco teórico:	4
2.3.- Hipótesis:.....	15
2.4.- Objetivos:	15
3.- MATERIALES Y METODOS.....	16
3.1.- Tipo de Estudio:	16
3.2.- Diseño de Investigación:	16
3.3.- Población y Muestra de Estudio:.....	16
3.4.- Criterios de inclusión:	17
3.5.- Criterios de exclusión:.....	17
3.6.- Variable de Estudio:	17
3.7.- Plan de Acciones:	21
3.8.- Procesamiento y Análisis de Datos:	21
4.- RESULTADOS.....	22
5.- DISCUSION.....	29
6.- CONCLUSIONES	38
7.- RECOMENDACIONES	40
8.- BIBLIOGRAFIA.....	41
9.- GLOSARIO	56
10.1.-Ficha de recolección de datos.....	58
10.2.- Graficos y tablas.....	59

1.- INTRODUCCION

El melanoma maligno es una de las neoplasias originadas en los melanocitos de la capa basal de la piel o epitelio de las mucosas, su incidencia se ha incrementado a nivel de muchos países, con mal pronóstico y alto grado de mortalidad, que ha generado preocupación en diferentes sectores de salud.

La mayoría de los reportes realizados en los países con alta incidencias en melanoma de tipo cutáneos, son realizados en pacientes de raza blanca, con predominio del subtipo histológico, melanoma de extensión superficial, pero en países como latinoamericanos, africanos u orientales, existe una alta incidencia de melanomas de tipo lentiginoso acral, en los que predominan en pacientes de raza no blanca.

En el Perú, existe pocos estudios relacionados con esta neoplasia, de ahí la realización de este estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, con la finalidad de proporcionar información sobre las características histopatológicas, clínicas y la supervivencia asociado a factores pronósticos en pacientes que fueron diagnosticados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú, uno de los centros hospitalarios de referencia para pacientes asegurados, en el periodo comprendido desde el 01 enero del 2002 al 31 de diciembre 2011.

Debido a que esta neoplasia representa un problema en el sector de salud por: aumento en su incidencia, demora en el diagnóstico, poca respuesta al tratamiento de ciertos tipos histológicos de melanoma, se busca evitar que pacientes con factores de riesgo para desarrollar melanoma de tipo cutáneo o mucoso, progresen a la enfermedad; mediante la adopción de medidas profilácticas adecuadas o mediante las extirpaciones de lesiones premalignas, por tanto es importante el conocimiento y la difusión de información a la población sobre la enfermedad.

2.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1.- Planteamiento del Problema:

El melanoma es una neoplasia maligna de la piel, originada por la proliferación maligna de los melanocitos (1). Aunque la mayoría de los melanomas se origina en la piel, también se puede encontrar en mucosas.

El melanoma maligno, en la mayoría de los países muestra un aumento en la incidencia anual con diferentes patrones en relación con el género y la edad.

Es necesario realizar más estudios para conocer los factores de riesgos en los diferentes tipos de melanomas para un adecuado diagnóstico precoz de la enfermedad, el estudio de los factores pronósticos en el melanoma maligno para un adecuado tratamiento y seguimiento en los pacientes diagnosticados. Entonces es de vital importancia la información dada por el anatomopatólogo como: el tipo histológico, nivel de invasión, índice de profundidad, nivel de Clark, ulceración, estadio patológico como los más relevantes, hallados en las revisiones de láminas de biopsias o piezas quirúrgicas y datos hallados en las revisiones de las historias clínicas como la topografía de la lesión, edad, género y otros.

Clark et al.1969 (63), describió y propuso la clasificación de los melanomas cutáneos según su fase de crecimiento horizontal (radial) o vertical en las revisiones de láminas procesadas con tejido, describiendo 5 niveles de invasión del melanoma cutáneo, con pronóstico desfavorable los de mayor nivel de invasión.

En 1970, Breslow (64), propuso el espesor tumoral como factor pronóstico, cuantificando la profundidad de la invasión vertical (en mm). A partir del año 2009 con el fin de homologar el índice de Breslow a la clasificación TNM se cambian los puntos de corte entre un nivel y otro quedando similar a los valores del T de la AJCC (65).

La ulceración considerada como segundo factor pronóstico en importancia. Se cree que su valor pronóstico toma importancia en lesiones de espesor intermedio (66).

El número de mitosis por milímetro cuadrado, es aceptado actualmente como factor pronóstico independiente, específicamente, una frecuencia mayor o igual a 6 mitosis por mm² (67).

La respuesta inflamatoria evaluada en la histología del tejido es considerada también como factor pronóstico (68).

Otros factores pronósticos también a considerar son la localización del tumor primario como factor pronóstico muy importante (69), género y edad (70).

El presente estudio tiene por objetivo determinar las frecuencias, características histopatológicas, clínicas, y supervivencias en relación a los factores pronósticos principalmente los hallados por el anatomopatólogo del melanoma maligno en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2002- 2011.

2.2.- Marco teórico:

El melanoma maligno (MM) es una neoplasia originada en las células productoras de melanina, los melanocitos de la capa basal de la piel o en los epitelios de las mucosas **(1)**. El melanoma maligno cutáneo (MMC) representa el 90 % de los melanomas y un menor porcentaje de localización extracutánea **(2)**. Los melanomas malignos mucosos (MMM), son el 1 % de los melanomas, son tumores raros y de mal pronóstico **(3)**.

El número de casos de melanoma principalmente el MMC, se ha incrementado rápidamente que algún otro tipo de cáncer, las mayores tasas de incidencia se observan en Australia y nueva Zelanda **(4)**, seguidos de América del norte y Europa del norte.

A nivel mundial, Australia (Auckland) presenta la incidencia más alta de MMC, en mayores de 50 años, 1 de 19 hombres y 1 de 25 mujeres padecen la enfermedad **(5)**. Existe un incremento anual en las incidencias, que varían según las poblaciones, pero en general es del 3 a 7% por año para las personas caucásicas y se duplica la incidencia cada 10 a 20 años **(6,7)**.

El MMC es de rara presentación en la infancia o en la adolescencia, pero ha aumentado en los últimos años, la proporción más alta se reportó en Australia con 0.3% a 0.9% en menores de 15 años **(8)**.

El principal factor de riesgo ambiental del MMC es la exposición a la radiación ultravioleta (UV), tanto UVA de longitud de onda larga, como UVB de longitud de onda intermedia. El aumento de la incidencia de MMC en poblaciones de piel clara se debe probablemente a un gran cambio en los patrones de exposición al sol **(9)**. En un estudio, se halló que la relación más constante con el mayor riesgo de MMC se observó en la exposición intermitente al sol, en particular al principio de la vida y con el antecedente de quemaduras solares dolorosas o ampollares en la infancia o adolescencia, dos o más exposiciones como estas antes de los 20 años parecen ser un factor de riesgo de importancia **(10,11)**. La exposición solar

crónica, no incrementa el riesgo de melanoma, pero si se relaciona con la aparición de lentigos.

La historia familiar de melanoma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad **(12)**, de este modo aquellos pacientes con familiar de primer grado afecto presentan 1,7 veces más probabilidades de presentar un melanoma de los que no presentan este antecedente familiar **(13)**. Se estima que aproximadamente el 10% de los casos de melanoma tienen un familiar de primer o segundo grado. Estudios epidemiológicos sugieren que el componente genético estimado en el melanoma es del 18% **(14)**. La predisposición genética en los familiares es atribuida principalmente en parte a dos susceptibilidades genéticas diferentes: mutaciones en los genes CDKN2A, en pacientes con síndrome del nevus displásicos familiar **(15)** y en CDK4 **(16,17)**. Recientemente, mutaciones que afectan al gen que codifica la proteína c-Kit fueron evaluados en los subtipos de melanoma. En un estudio se detectó mutaciones de c-Kit, detectándose el 23% en melanomas acrales, 15,6% en los melanomas mucosos y un 1,7% de los melanomas de otras partes de la piel **(18)**. Otras diferencias genéticas alrededor de los melanomas acrales en comparación a otros subtipos histológicos cutáneos y mucosos se encontró en otros estudios **(19)**.

Un factor importante para la aparición de melanoma maligno cutáneo, es la presencia de un melanoma cutáneo previo, el riesgo es 10 veces mayor de aquel que no la presenta **(20,21)**, el riesgo aumenta a 100 veces si hay presencia de nevus displásicos y una historia familiar de la enfermedad **(22)**.

Los pacientes con síndrome de nevus atípicos familiares, tienen mayor riesgo de melanomas en comparación con la población general y este riesgo se incrementa hasta 500 veces en familias que presentan el síndrome de nevus atípicos y antecedentes de melanomas **(23)**. Se ha sugerido que un número de nevus superior a 50, marca el incremento de mayor riesgo para melanoma **(24,25)**.

El riesgo de desarrollar melanoma también se asocia con la presencia de nevus congénito, con mayor riesgo, el gigante (>20cm en adultos o >=9 cm en la cabeza

o ≥ 6 cm en el tronco del neonato) con transformación maligna hasta 5% de los casos a cualquier edad **(26)**.

La población con color de piel, ojos y pelos claros, tienen mayor riesgo para melanomas, ya que presentan mayor susceptibilidad a los rayos UV, se ha asociado en ellos mutación para el gen MC1R **(27,28)**.

El paciente con xeroderma pigmentoso (XP) tienen un riesgo 1.000 veces mayor de sufrir cánceres cutáneos, sobre todo diferentes al melanoma, y el MMC se diagnostica aproximadamente en el 5 al 20% de los pacientes con XP **(29,30)**.

Otros factores identificados incluyen efélides y la existencia de 3 o más nevus melanocíticos atípicos.

También se ha reportado aumento del riesgo de desarrollar melanoma en pacientes inmunosuprimidos sea por enfermedades genéticas, adquiridas o bien secundaria a tratamientos, suponen un aumento de riesgo entre 3 y 6 veces **(31)**.

Clínicamente, el MMC puede presentarse con las siguientes características: mácula, pápula, placa o nódulo, casi siempre de coloración negruzco o heterogénea, diámetro habitual de 1 cm, con bordes irregulares, asimétricos, y superficie irregular **(32)**. La aparición de una lesión pigmentada en mucosa nasal debe hacer sospechar un MMM **(33)**.

El síntoma principal es generalmente un lunar, una herida, una masa o un tumor sobre la piel. En 70% de las lesiones tempranas, el paciente detecta agrandamiento o cambio de color. La hemorragia, la ulceración y el dolor son signos tardíos de la enfermedad **(34)**.

La gran mayoría de melanomas cutáneos se encuentran ubicados en la extremidad inferior (83,7%), quedando sólo 10,8% en la extremidad superior y 5,5% en el tronco según los reportes de los EEUU **(35)**.

El MMC es el ejemplo más claro de neoplasia en el que la detección temprana juega un rol importante con el 100% de supervivencia. Para el diagnóstico clínico se

ha implementado, desde 1985, el sistema mnemotécnico, **ABCDE** usado hasta la actualidad, útil para evaluar pacientes con lesiones pigmentadas, en casos de sospecha de melanoma maligno cutáneo, se describe en los melanomas malignos como : A (asimetría), B (bordes irregulares), C (variación en la coloración), D (diámetro >6 mm) y E (evolución, elevación de la lesión) **(36,37)**, pero existen lesiones de melanomas que no cumplen con estas características o lesiones de nevus melanocíticos que pueden presentarlas. Un método importante también de ayuda diagnóstica es el uso del dermatoscopio, para la visualización microscópica de la superficie de la piel, con una sensibilidad de 90% a 95% en manos expertas, mejorando así la precisión diagnóstica de melanoma maligno cutáneo **(38)**. En los casos de MMM el diagnóstico es más tardío, realizándose en estadios avanzados.

El estudio histopatológico de MM, confirma el diagnóstico y clasifica en los diferentes tipos histopatológicos como: melanoma maligno cutáneo, melanoma maligno mucoso y otras variantes. En este estudio se debe indicar las características más importantes para la estadificación, tratamiento y pronóstico como: el sitio de la toma de muestra, subtipo histológico, índice de Breslow, desmoplasia, presencia o ausencia de satelitosis, invasión vascular y linfática, estado de los márgenes, presencia o ausencia de ulceración, nivel de Clark, fase de crecimiento, número de mitosis por mm², signos de regresión, presencia o ausencia de compromiso en los componentes intraepidérmicos, respuesta inflamatoria, tipo celular predominante, presencia de elastosis solar y presencia de nevus asociados **(39)**.

Clark y col. **(40)** en 1969, sugiere la tipificación de las lesiones del melanoma cutáneo, combinando sus características clínicas e histopatológicas y las clasifica en melanoma de extensión superficial, lentigo maligno y nodular. En 1976, Red introduce el término melanoma lentiginoso acral como un nuevo tipo de melanoma maligno cutáneo **(41)**.

El lentigo maligno caracterizado por melanocitos atípicos en el componente epidérmico usualmente confinado a la membrana basal, frecuentemente por

debajo de las paredes de los folículos pilosos y conductos de las glándulas sudoríparas, en asociación con una atrofia epidérmica y severa elastosis solar (**fig. 1**). Se puede observar citología atípica variable, en algunos casos abundantes mitosis con pleomorfismo nuclear. Los melanocitos atípicos pueden distribuirse como células individuales o nidos irregulares en la unión dérmica (**fig. 2**)

Se localiza principalmente en áreas expuestas al sol, en forma crónica, como cara y antebrazos en personas de edad avanzada. La lesión inicial es una mácula asimétrica, color pardo, bordes irregulares (**fig. 3**) (**42**).

Melanoma de extensión superficial es caracterizado por una proliferación de melanocitos atípicos separados o en nidos en todos los niveles de la epidermis, el epitelio superficial anexial puede estar comprometido, además adelgazamiento de la epidermis con atenuación de la membrana basal, suprabasal y pérdida de las crestas papilares adyacentes a la colección de melanocitos (**fig. 4**). Las mitosis son frecuentemente ausentes. El componente infiltrativo puede organizarse en solidas masas (**fig. 5**)

Frecuentemente aparece como una mácula o placa asimétrica, bordes irregulares (**fig. 6**) se asocia a exposición solar intermitente, se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes entre los 30 y 50 años, predominantemente en miembros inferiores en mujeres y zona superior de espalda en el varón (**42**).

Melanoma lentiginoso acral, en su fase radial las lesiones son caracterizados por una marcada acantosis, elongación de las crestas papilares y proliferación de melanocitos atípicos a lo largo de la capa basal de la epidermis (**43**) (**fig. 7**). El componente intraepidérmico de los melanomas acrales incluye grandes melanocitos atípicos, núcleos y nucléolos bizarros y citoplasma lleno de gránulos de melanina. En la fase de crecimiento vertical se observa lesiones tumorales frecuentemente con células fusiformes asociadas con reacción desmoplásica (**fig. 8**).

Se localiza principalmente en las regiones distales como palmas, plantas y lechos ungueales, se presenta como una mácula o placa pigmentada de coloración negruzca y bordes irregulares (**fig. 9**). Corresponde a menos de 10% en pacientes

de raza blanca, más de 50% en asiáticos y 60% a 70% en poblaciones de raza negra (44).

Melanoma nodular se puede presentar como tumor polipoide con un espesor amplio hasta la dermis (**fig. 10**), el componente dermal está constituido por un nódulo cohesivo de nidos de células pequeñas frecuentemente epitelioides y otras como las células spindle (**fig. 11**). La población de células usualmente aparecen monomorficas, con variación en la forma y tamaño nuclear, hipercromatismo y prominente nucléolo, el estroma puede demostrar variable infiltrado de células mononucleares, fibroplasia, telangiectasias y melanofagos (45).

Se presenta como un nódulo con bordes regulares demarcados, superficie brillante (**fig. 12**). El color está distribuido de manera uniforme y puede ser negruzco o sin pigmento (amelanótico), es más frecuente en hombres, con localización preferentemente en tronco, cuello y cabeza. Las lesiones se presentan con más frecuencia de novo y su pronóstico es reservado, ya que en el momento del diagnóstico el índice de Breslow es profundo (46).

Además existen otras variantes de melanomas menos frecuentes como: verrucoso, polipoide, nevoide, nevus azul maligno, nevus de Spitz maligno, amelanotico, desmoplasico, neurotropo y de mucosas.

Los melanomas de tipo mucoso: se caracterizan por su rápido crecimiento y diseminación. Son de rara frecuencia y presentan un pronóstico desfavorable al diagnóstico, representan el 1% de los melanomas y el 0,5% de los tumores malignos de cabeza y cuello (47). No existe consenso para la clasificación del melanoma mucoso. No son aplicables los niveles de Clark ni el espesor tumoral de Breslow. Se utiliza la clasificación por etapas. I: tumor localizado, II: metástasis regionales y III: metástasis a distancia. Recientemente se propuso una subclasificación de la etapa I en tres niveles tomando en cuenta los grados de infiltración de la mucosa (48). No hay diferencia en la distribución por género, con predominio entre la séptima y octava década de la vida. Predomina en raza negra y oriental (49). Narasimhan y col, realizan un estudio en melanomas

mucosos en localización nasosinusal, encontraron compromiso en senos maxilares (67%), cavidad nasal (33%) y tabique nasal (17%) **(50)**. La luz solar no es un factor de riesgo como en los melanomas cutáneos, aunque irritantes como el humo del tabaco, han sido relacionados en su patogenia **(51)**.

Los melanomas de úvea, el más frecuente son los de coroides, con clasificación histológica, en melanomas de células en huso, epitelioides y mixtos **(fig. 13, fig. 14 y fig. 15)**, con una capacidad de producir metástasis, principalmente a hígado **(52)**.

Los melanomas de tipo nasal, senos paranasales es considerado como una patología de extrema agresividad, supone alrededor del 1% del total de melanomas y entre un 3 y 4% del total de tumores de los senos paranasales **(53,54)**. La aparición de melanoarra, secreción nasal de coloración marrón, sugiere la presencia de melanoma de mucosa nasal. A nivel histológico puede plantear dudas diagnósticas con carcinomas pobremente diferenciados, linfomas, plasmocitomas, rabdomiosarcomas y neuroblastomas del tracto olfatorio **(fig. 16, fig. 17 y fig. 18)** **(55)**. El perfil inmunohistoquímico es idéntico al de los melanomas cutáneos, presenta positividad para la proteína S100, tirosinasa y HMB45 **(56)**.

El melanoma mucoso anorectal es frecuente el sitio anatómico después del melanoma cutáneo y melanoma ocular **(57)**. Es un tumor raro distintivo del canal anal que comprende menos del 4% de las lesiones malignas de esta región **(58)**. Los melanocitos se encuentran en la zona de transición por debajo de la línea dentada y aumenta en número hacia la parte distal por lo tanto los melanomas de la mucosa anorectal puede originarse directamente de los melanocitos localizados en el epitelio intestinal del ano proximal o del recto distal **(59)** **(fig. 21)**. Las células atípicas melanocíticas se distribuyen en patrón sólido, melanocitos pleomorfos en tamaño y forma, con ulceración frecuente **(fig. 19 y fig. 20)**.

El melanoma metastásico con tumor primario oculto (MPO) corresponde a un fenómeno de metástasis sin una lesión primaria conocida. Debe ser confirmado

con la histopatología y requiere una evaluación clínica e imagenológica completa **(60,61)**. La etiología de MPO es desconocida y se han sugerido múltiples hipótesis, siendo la más aceptada la regresión espontánea del tumor primario mediada por mecanismos inmunes **(62)**. Una reciente revisión sistemática reportó 4.348 casos de MPO en 132.643 pacientes con melanoma estableciendo una frecuencia de 3,2% **(47)**.

Clark et al.1969 **(63)**, describe y propone la clasificación de los melanomas cutáneos según su fase de crecimiento horizontal (radial) o vertical; describió 5 niveles de invasión en el melanoma cutáneo como:

Nivel I, que presenta componente intraepidérmico, sin atravesar la membrana basal de la epidermis o in situ **(fig. 22)**.

Nivel II, las células del melanoma están presentes en la dermis papilar **(fig. 23)**.

Nivel III células que forman lesión tumoral que llenan y expande la dermis papiloreticular **(fig. 24)**.

Nivel IV, las células tumorales infiltran las fibras colágenas de la dermis reticular **(fig. 25)**.

Nivel V, infiltración del tejido subcutáneo **(fig. 26)**.

Clark y col. Encontraron una clara relación inversa entre el nivel de invasión y la supervivencia global a los 5 años con 95%, 82%, 71% y 39% para los niveles de Clark II, III, IV y V respectivamente. Según sus estudios afirman que los tumores en fase radial no tienen capacidad de metástasis y que los melanomas de extensión superficial, el lentigo maligno o el lentiginoso acral, pueden presentar una fase de crecimiento radial o vertical, mientras que el melanoma nodular, generalmente, se diagnostica en fase de crecimiento vertical.

Breslow, 1970, propuso la medición del espesor tumoral, cuantificando la profundidad de invasión vertical (en mm) desde el estrato granuloso de la epidermis (o base de la úlcera) a la célula del melanoma contigua identificable más profunda. Este método resulta más exacto y reproducible que los niveles de invasión de Clark **(64)**, pero en ciertas circunstancias encontramos diferencias

significativas como en melanomas de tipo exofítico, con nivel de Clark bajo y alto índice de Breslow y algunos melanomas con escasos milímetros de profundidad con nivel II o III de Clark, por tanto en estos casos se suelen tomar como referencia la profundidad como mejor pronóstico. A partir del año 2009 con el fin de homologar el índice de Breslow a la clasificación TNM se cambian los puntos de corte entre un nivel y otro quedando símil a los valores del T de la AJCC **(65)**. Las mediciones en el nivel de profundidad de $\leq 1,00\text{mm}$, 1,01 a 2.00mm, 2.01 a 4.00mm y $>4.00\text{mm}$ **(fig. 27, fig. 28, fig. 29)**.

La ulceración es la discontinuidad de la superficie epitelial **(fig. 30)** es considerada como segundo factor pronóstico en importancia, presente en aproximadamente 6% de los tumores de 1 mm y en el 63% de los tumores $> 4,00$ mm a diferencia de las lesiones sin ulceración . Se cree que su valor pronóstico toma importancia en lesiones de espesor intermedio (T2 y T3) **(66)**.

El número de mitosis por milímetro cuadrado, es aceptado actualmente como factor pronóstico independiente; algunos autores le atribuyen mayor importancia que la ulceración, específicamente, cuando es mayor o igual a 6 mitosis por mm^2 **(67)**.

Los pacientes con buena respuesta inflamatoria tienen un mejor pronóstico. La supervivencia a 5 años en fase de crecimiento vertical, con infiltrado linfocitario intenso es de 77%, en tumores con infiltrado débil, 53% y para melanomas sin respuesta inflamatoria, 37% **(68)**.

La localización del tumor primario es un factor pronóstico muy importante. Los melanomas primarios localizados en extremidades, con excepción de manos y pies, son de mejor pronóstico. Se han descrito localizaciones de alto riesgo para melanoma como: el cuero cabelludo, fosa poplítea, cuello, tronco, genitales, manos y pies **(69)**.

La edad ha sido considerada como un factor importante. Los pacientes menores de 30 años presentan porcentajes de supervivencia a 5 años de 87%, aproximadamente, en comparación con 78%, 71% y 60% para pacientes de 60, 70

y 80 años, respectivamente, teniendo en cuenta múltiples variables como estado de nutrición, enfermedades concomitante...etc. (70).

Para los estadios I y II, el principal factor pronóstico es la profundidad del tumor, seguido por presencia de ulceración y nivel de Clark. Para el estadio III, el principal factor de riesgo es el número de metástasis a ganglios linfáticos, seguido de la presencia microscópica o macroscópica de invasión linfática y presencia de ulceración en el tumor. En pacientes con estadio IV, el principal factor pronóstico es el sitio de la metástasis seguido del nivel de lactato deshidrogenasa (65).

El tratamiento de elección del melanoma maligno cutáneo, es la resección quirúrgica, cuyos márgenes dependen del espesor de la lesión. Para los melanomas in situ, se recomienda bordes de 5 mm de margen. En lesiones de espesor < 1 mm los bordes recomendados son 1 cm. En lesiones entre 1 y 3mm los bordes recomendados son entre 1 y 2 cm y en lesiones > 2mm los bordes deben ser 2 cm (71,72). En estadios Ib. (T2a N0 M0), se recomienda la biopsia del ganglio centinela y la resección ganglionar estará indicada si se encuentra un ganglio centinela positivo para metástasis. En estadios II, se recomienda biopsia de ganglio centinela y resección con márgenes de 2 cm de la lesión. En estadios III, se realizan márgenes de 2 cm y disección ganglionar regional recomendándose radioterapia posterior y quimioterapia. En estadios IV el tratamiento debe ser individualizado, en la mayoría de los casos se basa en quimioterapia e inmunoterapia.

En el caso de los tumores situados en otras localizaciones como palma, dedos de mano o planta y dedos de pies, se considera realizar un tratamiento conservador del miembro, siempre que se consiga una extirpación completa y margen suficiente del tumor (73). La cirugía de Mohs ha demostrado ser una opción válida en tumores de difícil delimitación y en localizaciones anatómicas en las que la obtención de un margen adecuado pueda resultar complejo (74,75).

La biopsia del ganglio centinela, es una técnica poco invasiva y eficaz en la detección de micrometástasis oculta, con una sensibilidad que varía según los

trabajos entre el 80% y el 100%, dicha afectación es el principal factor pronóstico independiente en los pacientes con melanoma, con un valor superior incluso al Breslow **(76,77)**. Además como valor terapéutico al identificar precozmente a aquellos pacientes candidatos a una linfadenectomía terapéutica y/o a recibir inmunoterapia (interferón) **(78)**. Se realiza en pacientes con estadio I y II, aquellos que podrían beneficiarse de linfadenectomía regional terapéutica o por presentar metástasis oculta **(79)**.

En el melanoma de tipo mucoso nasal, la cirugía es el tratamiento de elección, con extirpación en bloque amplio de la lesión, a través del abordaje como rinotomía lateral, con amplios márgenes **(80)**. La radioterapia y la quimioterapia se pueden usar como coadyuvantes en algunos casos **(81)**. La recurrencia local es del 67 al 92% y su aparición impacta negativamente en la supervivencia de estos pacientes que oscila entre el 10 y el 15% a los 5 años **(82)**.

La terapia sistémica adyuvante, es el tratamiento sistémico que se administra con el objetivo de erradicar depósitos de micrometastásis en pacientes que son clínicamente libres de enfermedad después de la extirpación quirúrgica del melanoma primario, pero con un alto riesgo de recidiva sistémica. El interferón-alfa (IFN-alfa) es una de las terapias adyuvantes más frecuentemente utilizado **(83)**. Grob y Pehamberger demuestran un aumento de la supervivencia libre de enfermedad con el uso del IFN a dosis bajas en pacientes con melanomas de riesgo intermedio (estadio II) **(84)**, Kirk Wood y cols **(85,86)**, demostraron aumento en la supervivencia, libre de enfermedad de 10-20% con el tratamiento con IFN a dosis altas en pacientes con melanomas de riesgo alto (IIB, III). En la enfermedad avanzada, el pronóstico de los pacientes es desfavorable y la única arma con la que cuenta el clínico es la quimioterapia **(87)**.

La radioterapia u otras terapéuticas, como tratamiento del tumor primario quedan reservadas a aquellas indicaciones en que la cirugía no se puede realizar (pacientes inoperables), o en aquellos en los que la extirpación completa de la lesión sea altamente desfigurante como por ejemplo, grandes lentigos malignos en la región facial **(88)**.

2.3.- Hipótesis:

Los melanomas malignos cutáneos, tienen una mejor supervivencia, en comparación con la población habitante en el hemisferio norte.

La supervivencia global a los 5 años, es mejor en los melanomas malignos cutáneos en comparación con los melanomas mucosos y metastasicos.

Los tipos histológicos, el nivel de profundidad, la ulceración y el estadio clínico, son factores pronósticos de supervivencia en los melanomas malignos cutáneos.

2.4.- Objetivos:

2.4.1.- Objetivo General:

- ❖ Determinar las frecuencias, características histopatológicas, clínicas y supervivencias en relación a los factores pronósticos de los casos de melanomas malignos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-Perú, en el periodo 2002 al 2011.

2.4.2.- Objetivos Específicos:

- ❖ Determinar la frecuencia de los tipos clínicos e histopatológicos de melanoma maligno.
- ❖ Determinar los niveles de Clark, de los melanomas cutáneos.
- ❖ Determinar los índices de Breslow, de los melanomas cutáneos.
- ❖ Determinar las frecuencias de la ulceración.
- ❖ Determinar las topografías más frecuentes de las lesiones.
- ❖ Determinar los grupos de edad de los casos de melanomas.
- ❖ Determinar el tiempo de enfermedad de los casos de melanomas malignos.
- ❖ Conocer las características clínicas de los melanomas malignos cutáneos, mucosos y metastasicos.

- ❖ Determinar y comparar los tiempos de supervivencia global de todos los casos de melanomas malignos.
- ❖ Determinar y comparar los tiempos de supervivencia global a los 5 años, de acuerdo a tipo histológico, nivel de profundidad, ulceración, estadio, topografía de las lesiones, edad y género.

3.- MATERIALES Y METODOS

3.1.- Tipo de Estudio:

Descriptivo.

3.2.- Diseño de Investigación:

Observacional, retrospectivo.

3.3.- Población y Muestra de Estudio:

Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma maligno, evaluados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde el 1 de enero 2002 al 31 de diciembre 2011.

La selección de pacientes será realizado por el sistema de cómputo de Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, del departamento de anatomía patológica, todos los pacientes con patología dermatológica de los cuales solo se consignaron aquellos con diagnóstico de melanoma maligno.

Los pacientes seleccionados serán evaluados con una ficha de recolección de datos de pacientes (**Anexo 1**). Se recopilaron datos como: edad, género, procedencia, ocupación, tiempo de enfermedad, antecedentes personales, forma clínica e histopatología de las lesiones, topografía, nivel de Clark, índice de Breslow, estadio clínico, presencia de ulceración, tratamiento, datos del último control y status de todas las historias clínicas seleccionadas.

Se creara una base de datos para introducir la información recolectada en las fichas de recolección de datos y se analizaran utilizando las pruebas estadísticas.

3.4.- Criterios de inclusión:

- Paciente de cualquier edad y género con diagnóstico histopatológico de melanoma maligno realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2002 a 2011.
- Paciente con biopsia compatible con melanoma maligno en cualquiera de sus variedades histopatológicas.

3.5.- Criterios de exclusión:

- Paciente con diagnóstico de melanoma maligno no primario.
- Paciente con biopsia no concluyente.
- Paciente en los cuales no se cuenta con las biopsias ni pieza quirúrgica, por lo que no es posible establecer el tipo y grado de melanoma.
- Pacientes cuya enfermedad había sido detectada en años anteriores y presentaban una recurrencia o reingreso.

3.6.- Variable de Estudio:

3.6.1.- Independiente:

- Edad.
- Genero.
- Ocupación.
- Procedencia.
- Antecedentes personales.
- Tiempo de enfermedad.

- Características clínicas.
- Distribución topográfica de la lesión.
- Tipo clínico- histopatológico de la lesión.
- Nivel de Clark.
- Índice de Breslow.
- Estadío clínico.
- Ulceración.
- Tratamiento.

3.6.2.- Dependiente:

- Pacientes con diagnóstico de melanoma maligno.

3.6.3.- Intervinientes:

- Enfermedades asociadas.

3.6.4.- Operacionalización de Variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	CATEGORIZACION	ESCALA DE MEDICION
Melanoma maligno	Tumor formado a partir de células que contienen melanina	Neoplasia cutánea maligna de los melanocitos.	M. maligno cutáneo. M. maligno mucoso. M. metastasico.	Cualitativa/categorica
Género	Características genotípicas, fenotípicas, biológicas y sociales determinan el género de la persona.	Género registrado en la historia clínica de la persona	Masculino/femenino.	Cualitativa/dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de melanoma maligno.	Años vividos	Se tomará los estadígrafos de tendencia central y de dispersión o estratificará según análisis	Cuantitativa/Continua
Procedencia	Origen, principio del que algo procede.	Lugar de origen	Lugares departamentales registrados en las historias clínicas.	Cualitativa.
Ocupación	Empleo u oficio.	Ocupación	Oficios de los pacientes registrados en historias clínicas.	Cualitativa.
Antecedentes personales	Circunstancia anterior de enfermedad.	Enfermedad anterior.	Enfermedad asociada a melanoma maligno.	Cualitativa.
Tiempo de enfermedad	Periodo durante el cual, paciente padece la enfermedad.	Tiempo de evolución de enfermedad.	<6 meses 6 a 12 meses >12 meses	Cualitativa/categorica
Tipo de lesión	Características con rasgos propios de la lesión.	Característica clínica	Macula Nódulo Pápula Placa Tumor Úlcera	Cualitativa
Forma	Características rasgos propios de la lesión.	Característica clínica	Asimétrica Simétrica.	Cualitativa
Tamaño	Características con rasgos propios de la lesión.	Característica clínica	< 2 cm. 2 a 4 cm. >4 cm.	Cualitativa/categorica

borde	Características con rasgos propios de la lesión.	Característica clínica	Irregular Regular	Cualitativa.
Color	Características con rasgos propios de la lesión.	Característica clínica	Negruzco Negro marrón Marrón pardo Violáceo Amelanotico	Cualitativa
Numero de lesiones	Cantidad de lesiones.	Característica clínica	Única múltiples	Cualitativa
Síntomas	Síntomas: elementos subjetivos percibidos por el paciente.	Sensación subjetiva del paciente.	Dolor Prurito Sangrado Tamaño Secreción Asintomático	Cualitativa
Úlcera	Lesión abierta de la piel o membrana mucosa con pérdida de sustancia.	Característica de la lesión.	Si/no	Cualitativa / dicotómica
Localización	Ubicación topográfica de las lesiones.	Localización anatómica.	Cabeza y cuello Tronco Extremidad inf Extremidad sup R. genital/inguinal Mucosos Metástasis	Cualitativa
Tipo histopatológico	Clasificación según las características histológicas de los melanomas.	Resultado anatomopatológico de los melanomas.	Lentigo maligno. E. superficial. M. nodular. M. L. acral. M. mucoso. M. metastasico.	Cualitativa
Nivel de Clark	Capa de piel comprometida por el tumor.	Nivel de profundidad.	I II III IV	Cualitativa/ordinal
Índice de Breslow	Distancia desde la capa granulosa hasta la zona más profunda del tumor en mm.	Profundidad en (mm)	<=1mm a 2.00mm 2.01 a 4.00mm >4.00mm	Cualitativa/categoría.
Estadio clínico	Etapas o fase de un proceso, desarrollo o transformación.	Estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.	I II III IV	Cualitativa/ordinal
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar una enfermedad.	Tratamiento al diagnóstico	Tratamiento adecuado registrado en las historias clínicas.	Cualitativa

3.7.- Plan de Acciones:

- Se solicitarán historias clínicas al Archivo Central de Historias Clínicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Se evaluará cada historia clínica con el fin de que se cumplan los criterios de inclusión.
- Se evaluarán los datos de los pacientes, registrados por el sistema de cómputo hospitalario del departamento de Anatomía Patológica en el periodo de enero 2002 a diciembre 2011.
- Se llenarán los datos de los pacientes en una hoja de recolección de datos, detallados (anexo 1), además se realizará el seguimiento de casos, para hallar la supervivencia en función de los factores pronóstico para melanoma maligno.
- Se creó una base de datos para el registro de toda la información de los pacientes seleccionados.

3.8.- Procesamiento y Análisis de Datos:

Se usará el Software SPSS versión 18.0, en caso de variables cuantitativas usaremos Medidas de tendencia central (media o mediana, según corresponda) y de dispersión. En las variables cualitativas usaremos distribución de frecuencias. Se trabajará con un nivel de significancia del 5% y una potencia estadística del 90%. Las curvas de supervivencia fueron estimadas usando el método de Kaplan Meier. En el análisis univariado y multivariado de los factores asociados a supervivencia se utilizó el método de Kaplan- Meier y modelo de regresión de Cox proporcional de Hazard.

4.- RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 1 enero del 2002 al 31 de diciembre 2011, fueron registrados 409 casos de melanoma maligno, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. En este periodo se observaron 2 picos más altos en la **incidencia** de casos, en los años 2008 y 2009 con 95/409 casos (23.2%), seguido por los años 2005 y 2006 con 89/409 casos (21.8%) (**Tabla N°01**) (**Grafico N°01**).

De los casos de pacientes, 213/409 casos (52.1%) fueron del **género** femenino, 196/409 casos (47.9%) del género masculino (**Tabla N°02**), con una proporción femenino/masculino de 1.1/1.0 (**Grafico N°02**).

La mediana de la **edad** en ambos géneros fue de 66 años, con límites de 4 a 97 años, siendo el grupo etario más afectado los pacientes mayores de 50 años con 346/409 casos (84.6%) (**Tabla N°03**). La mayores edades comprometidas son los mayores de 60 años con 268/409 casos (65.5%) y los mayores de 70 años con 179/409 casos (43.8%) (**Grafico N°04**).

Según el **tipo histológico** en ambos géneros, fue más frecuente el melanoma maligno cutáneo con 320/409 casos (78,2%), melanoma maligno mucoso con 55/409 casos (13.4%) y el melanoma metastasico con primario no conocido con 34/409 casos (8.3%) (**Tabla N°04 y Grafico N°05**).

Dentro de los subtipos de melanoma maligno cutáneo, el más frecuente fue el melanoma lentiginoso acral con 149/320 casos (46,6%), el segundo más frecuente fue el melanoma nodular con 64/320 casos (20,0%), lentigo maligno con 53/320 casos (16,6%) y menos frecuente el melanoma de extensión superficial con 39/320 casos (12.2%) (**Tabla N°05**). El subtipo histologico nodular fue más frecuente en hombres que en mujeres con relación de 1.7/1.0, en el tipo de lentigo maligno fue más frecuente en mujeres que en hombres con relación de 2.1/1.0 (**Grafico N°06**).

En los **niveles de Clark**, limitado a 286 casos, el más frecuente fue el nivel III con 73/286 casos (25.5%), seguido del nivel I con 60/286 casos (21,0%), el nivel

IV con 61/286 casos (21,3%), el nivel V con 51/286 casos (17,8%) y el menos frecuente fue el nivel II con 41/286 casos (14,3%) (**Tabla N°06**).

En el lentigo maligno fue más frecuente el nivel I con 42/53 casos (79,2%), en la extensión superficial más frecuente fueron el nivel II y III con 12/35 y 14/35 casos con 34,3% y 40% respectivamente; en el lentiginoso acral más frecuente fueron el nivel III y IV con 44/142 y 37/142 casos con 31,0% y 26,1% respectivamente; en el melanoma nodular es más frecuente el nivel V y IV con 21/47 y 15/47 casos son 44,7% y 31,9% respectivamente. (**Grafico N°07**).

En el **Índice de Breslow**, limitado a 280 casos, el más frecuente fue el índice de $\leq 1,00$ mm con 78/280 casos (27,9%), seguido de $>4,00$ mm con 76/280 casos (27,1%), 2,01 a 4,00 mm con 45/280 casos (16,1%) y el menos frecuente de 1,01 a 2,00 mm (**Tabla N°07**).

El intraepidémico y $\leq 1,00$ mm fueron más frecuentes en el lentigo maligno con 34/53 casos (64,2%) y 17/53 casos (32,1%) respectivamente; en la extensión superficial fue más frecuente $\leq 1,00$ mm con 20/34 casos (58,8%); en el lentiginoso acral fue más frecuente $> 4,00$ mm con 47/141 casos (33,3%), en el nodular es más frecuente $> 4,00$ mm con 23/45 casos (51,1%) (**Grafico N°08**).

En la **ulceración** limitado a 228 casos, el más frecuente fue con presencia de ulceración con 139/228 casos (61,0%) y sin ulceración con 89/228 casos (39,0%) (**Tabla N°08**).

La presencia de ulceración fue más frecuente en el lentiginoso acral con 94/139 casos (67,2%), seguido del melanoma nodular con 36/139 casos (28,1%) menos frecuentes en la extensión superficial y lentigo maligno. La ausencia de ulceración más frecuente fue en lentigo maligno con 32/89 casos, seguido de lentiginoso acral con 28/89 casos (71,8%) y extensión superficial con 20/89 casos (22,5%) (**Grafico N°09**).

En los **estadios clínicos**, el más fue frecuente el estadio II con 76/320 casos (23,8%), estadio I con 74/320 casos (23,1%), estadio III con 67/320 casos (20,9%), estadios 0 y IV menos frecuentes (**Tabla N°09**).

En el lentigo maligno fue más frecuente el estadio 0 con 31/53 casos (58,5%) y el estadio I con 16/53 casos (30,2%); en la extensión superficial fue el estadio I con 23/39 casos (59,0%); en el melanoma lentiginoso acral más frecuente el estadio II con 47/149 casos (31,5%) y el estadio III con 44/149 casos (29,5%); en el melanoma nodular el estadio II con 21/64 casos (32,8%), estadio III con 19/64 casos (29,7%) y estadio IV con 12/64 casos (18,8%) (**Grafico N°10**).

En la **distribución topográfica**, en los melanomas malignos cutáneos, la región más afectada fue la extremidad inferior con 167/409 casos (40,8%), seguido de cabeza y cuello con 55/409 casos (13,4%), tronco con 36/409 casos (8,8%), extremidad superior con 31/409 casos (7,6%) y la región genital/inguinal con 3/409 casos (0,7%) (**Tabla N°10**). Los de localización en mucosas con 55/409 casos (13,4%) y los metastasicos con primario desconocido con 34/409 casos (13,4%) (**Grafico N°11**).

En la localización de las extremidades, más frecuente fue en la extremidad inferior con 160/198 casos (80,8%) y en la extremidad superior con 34/198 casos (19,2%).

En la localización de la extremidad inferior la mayor frecuencia se presentó en los dedos/subungueal del pie, con 54/198 casos (27,2%); en talón, 42/198 casos (21,2%); en planta, 40/198 casos (20,2%); borde y dorso de pie con 11/198 casos (5,6%) y muslo/pierna con 10/198 casos (5,1%). En la localización de la extremidad superior fue más frecuente, en brazo/antebrazo con 19/198 casos (9,6%); en dedos/subungueal de la mano con 10/198 casos (5,1%) y menos frecuentes en palma y muñeca con 8/198 casos (4,0%) (**Tabla N°11**) (**Grafico N°12**).

En los melanoma maligno mucoso se presentaron 55 casos, que representa el 13,4% de todos los melanomas. Las presentaciones más frecuentes fueron en globo ocular, fosa nasal y canal anal con 10/55 casos (18,2%) cada uno; seguido en recto con 8/55 casos (14,5%) y otros menos frecuentes menores del 5,5% (**Tabla N°12 y Grafico N°13**).

Los lugares de **procedencia** de los pacientes fueron de diferentes departamentos del Perú, de los cuales lima fue el más frecuente con 254/409 casos (62.1%), seguido por la ciudad de Ica con 25/409 casos (6.1%) y otros menos frecuentes (**Tabla N°13**).

En la **ocupación** son más frecuentes en el rubro jubilados/cesantes con 98/409 casos (23.9%) con predominio del género masculino y amas de casa con 93/409 casos (22.7%) todas de género femenino (**Tabla N°14**).

En los **antecedentes personales** de los casos de melanomas malignos, la mayor frecuencia fue con 53,7% de pacientes con otras enfermedades, 17,7% aquellos que no presentan ninguna enfermedad, 8,3% con lesiones de bajo riesgo, 6,8% por inmunodepresión, 6,2% con lesiones de alto riesgo y 6,2% por la presencia de afecciones en regiones acrales (**Tabla N°16**).

En los antecedentes personales de los melanomas tipo acral fue más frecuente en pacientes con otras enfermedades con 46,1%, pacientes que presentaron, onicomycosis, traumatismo ungueal, quemadura o extracción de uña con 16,4%, con inmunosupresión 9,4%, en pacientes diabéticos con 7,8 %, seguido de otras menos frecuentes (**Tabla N°15**).

La mediana del **tiempo de enfermedad** de los casos fue de 9.5 meses, con límites de 1 a 280 meses, con mayor frecuencia la presentación mayor a 12 meses con 33,3% de los casos, seguido de 6 a 12 meses con 15,9% (**Tabla N°17**).

En cuanto a las formas clínicas, el **tipo de lesión**, más frecuente fue macula con 112/320 casos (35,0%), seguido de tumor con 69/320 casos (21,6%), nódulo con 64/320 casos (20,0%) y otras menos frecuentes (**Tabla N°18**); en la **forma de lesión**, más frecuente fue la asimétrica con 247/320 casos (77,2%) (**Tabla N°19**); en **tamaño de lesión** fue más frecuente < 2cm con 134/320 casos (41,9%), seguido de 2-4 cm con 105/320 casos (32,8%) y menos frecuente > 4 cm con 20/320 casos (6,3%) (**Tabla N°20**); el **número de lesión** más frecuente fue la presentación única con 269/320 casos (84,1%) (**Tabla N°21**); en **color de lesión** fue más frecuente el color negruzco con 129/320 casos (40,3%) (**Tabla N°22**); en **borde de lesión** más frecuente fue los irregulares con 255/320 casos (79,7%)

(**Tabla N°23**); los **síntomas al diagnóstico**, más frecuente fue el dolor con 57/320 casos (17,8%), prurito con 49/320 casos (15,3%), asintomático con 43/320 casos (13,4%), aumento de tamaño con 39/320 casos (12,2%) y otros menos frecuentes (**Tabla N°24**).

En relación al **tratamiento** en los melanomas malignos cutáneos, el más frecuente fue la cirugía con 67,6%, cirugía más inmunoterapia con 18,6%, seguido de otros tratamiento menos frecuentes (**Tabla N°25**).

En el tratamiento del melanoma maligno mucoso y metastasico fue más frecuente la cirugía de 37,1%, cirugía más radioterapia con 12,9%, radioterapia con 11,3%, cirugía más quimioterapia con 9,7% y otros menos frecuentes (**Tabla N°26**).

En la **supervivencia**, la proporción de supervivencia global a los 5 años de los 409 casos fue de 58,4%. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 7,64 años (95% CI, no alcanzado) (**Grafico N°14**).

En el análisis univariado de factores pronósticos en la supervivencia global a los 5 años fueron (**Tabla N°28**):

La proporción de supervivencia global a los 5 años por *edad* fue <65 años de 66,3% y ≥65 años de 50,6%. La mediana del tiempo de supervivencia para la edad en pacientes < 65 años (95% CI, no alcanzado) y para la edad ≥65 años fue 5,04 años (95% CI, 3,368-6,705), con (p=0,003) (**Grafico N°15**).

La proporción de supervivencia global a los 5 años por *género*, en el género femenino fue de 66,0% y para el género masculino fue de 47,5%. La mediana del tiempo de supervivencia en el caso del género femenino fue no alcanzado y en el género masculino fue 4,45 años (95% CI, 1,612-7,305), (p=0.005) (**Grafico N°16**).

La proporción en la supervivencia global a los 5 años, por *tipos histológicos*, fue mayor para el lentigo maligno con 89,4%, en la extensión superficial 76,2%, lentiginoso acral 64,0%, nodular 42,1%, mucoso 18,1% y metastasico 17,4%. La mediana del tiempo de supervivencia por tipos histológicos fueron, en el lentigo maligno, extensión superficial y lentiginoso acral: no alcanzados, en el melanoma nodular fue de 2,93 años (95% CI, 1,972-3,906), melanoma mucoso 1,42 años

(95% CI, 0,000-3,182) y en los metastasicos 0,93 años (95% CI, 0,573-1,282) ($p<0,001$) (**Grafico N°17**).

La proporción en la supervivencia global a los 5 años, en el melanoma maligno cutáneo fue de 66,9%, mucoso 18,1% y metastasico 17,4%. En la mediana del tiempo de supervivencia para el tipo cutáneo fue no alcanzado, en el tipo mucoso de 1,42 años (95% CI, 0,000-3,182) y metastasico de 0,93 años (95% CI, 0,573-1,283) ($p<0,001$) (**Grafico N°18**).

La proporción en la supervivencia global a los 5 años, por *índice de Breslow* para $\leq 1,00\text{mm}$ fue de 85,5%, 1,01-2,00mm de 63,8%, 2,01-4,00mm de 54,9% y $\geq 4,00\text{mm}$ 44,8%. En la mediana del tiempo de supervivencia para los índices $\leq 1,00\text{ mm}$ y 1,01-2,00mm fueron: no alcanzados, en 2,01-4,00mm fue 6,98 años, en $>4,00\text{mm}$ de 2,03 años con ($p<0,001$) (**Grafico N°19**).

La proporción en la supervivencia global a los 5 años, por *ulceración*, la presencia de ulcera fue de 54,1% y sin ulceración de 81,8%. La mediana del tiempo de supervivencia en las lesiones sin ulceración fue: no alcanzado con $p<0,001$, con ulceración de 3,47 años (95% CI, 1,934-5,005) (**Grafico N°20**).

La proporción en la supervivencia global a los 5 años, por *estadios clínicos* I, II, III y IV fueron 88,2%, 67,8%, 39,3% y 17,8% respectivamente con $p<0,001$. La mediana del tiempo de supervivencia para el estadio I, II fueron: no alcanzados, para el estadio III fue de 3,46 años (95% CI, 2,386-4,553) y el estadio IV de 1,23 años (95% CI, 0,718-1,749) con $p<0,001$ (**Grafico N°21**).

La proporción de supervivencia global a los 5 años por *localización* fue en cabeza y cuello de 82%, extremidad superior e inferior 71,1%, palmoplantar/subungueal 62,1% y tronco 57,4%. La mediana del tiempo de supervivencia global por localización fueron en tronco, cabeza y cuello y extremidades: no alcanzados, en la zona palmoplantar/subungueal fue de 8,53 años, el mucoso 1,42 años y los metástasicos con primario no conocido 0,92 años con ($p<0,001$) (**Grafico N°22**).

En el análisis multivariado de los factores pronósticos en la supervivencia global a los 5 años la significación estadística: para el estadio clínico fue $p=0,010$, nivel de

Breslow con $p=0,105$, ulceración con $p=0,147$ y tipo histológico con $p=0,670$. El estadio clínico fue el único estadísticamente significativo, por lo tanto se consideró como factor pronóstico independiente asociado a la supervivencia **(Tabla N°27)**.

5.- DISCUSION

La incidencia de melanoma maligno continúa en aumento en varios países del mundo **(89,90,91,92)**, principalmente en individuos de raza blanca y en zonas con alta exposición a radiación ultravioleta. En nuestro estudio se encontró que la *incidencia* anual de casos fue casi constante en el periodo de 10 años con 2 picos máximos, en los años 2008 y 2009. En un estudio nacional realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) **(93)** también se observa una curva ascendente de casos de melanoma al igual que varios países latinoamericanos **(94,95)**.

En poblaciones de raza blanca, existe un predominio en varones, con relación varón/mujer $>1,2$. En Europa existe un predominio de mujeres con relación varón/mujer 0,8 **(4)**. Al igual que nuestro estudio se encontró un predominio de mujeres con relación varón/ mujer es 0,92.

En el estudio la *edad* promedio de presentación fue de 66 años, con rango de 4-97 años, similar al Hospital Central FAP **(96)**, con edades menores de presentación, en el Hospital Militar **(97)** y otras series no nacionales **(98,99)**.

En nuestro análisis, se observa aumento progresivo de las edades a partir de los 30 años hasta los 79 años. El grupo etario más afectado fue de 70 a 79 años que es 26,4% de todos los casos, diferentes a otras series nacionales **(100,101,102,103)**. Los pacientes mayores de 80 años fueron de 17,4% de los casos, un paciente de 97 años con melanoma maligno mucoso en canal anal, 2 pacientes de 96 años, uno con melanoma acral lentiginoso en dedo de pie y otro con melanoma nodular en dorso de dedo de mano. A partir de los 80 años la frecuencia de casos disminuye considerablemente en ambos sexos lo cual coincide con lo reportado en otros países **(89,90,91)**.

El melanoma maligno en la infancia es una enfermedad rara y potencialmente fatal que tiene mejor pronóstico y sobrevida cuando se diagnostica y trata en forma temprana **(104,105)**. Nuestros pacientes uno de 4 años de edad, con melanoma de extensión superficial, otro de 9 años de edad, con antecedente de

nevus congénito gigante en región sacra, a los estudios genéticos padre y paciente presentaban inversión del cromosoma 9.

A nivel de los *subtipos histológicos* de los melanomas malignos cutáneos, el melanoma lentiginoso acral fue la presentación más frecuente con 46,6%, nodular 20%, lentigo maligno 16,6% y de extensión superficial 12,2%. Estos resultados son consistentes con los estudios hechos en Perú, pero diferentes a otros estudios reportados en zonas endémicas donde el melanoma de extensión superficial es el más frecuente seguido del nodular, lentigo maligno y lentiginoso acral con >70%, 15%, 13% y 2-3% respectivamente **(106,107)**. Esto se debería a las diferencias raciales que juega un rol importante a nivel mundial en los diferentes tipos histológicos. Además el melanoma lentiginoso acral fue el más frecuente diagnosticado al comparar con otros subtipos de melanoma, en Asia, África y Latinoamérica.

En los melanomas de tipo acral, las lesiones pueden crecer en diámetro durante muchos años manteniendo su apariencia clínica plana y es de importancia el reconocimiento de las características histopatológicas iniciales de los melanomas acrales **(108)**. Además diferenciarlo de otras lesiones, principalmente el nevus azul, lentigo simple, carcinoma basocelular pigmentado, granuloma piogénico y de algunos tipos de hemangiomas. El diagnóstico siempre deberá ser confirmado mediante la realización de una biopsia y el consiguiente estudio histológico **(109)**.

El *índice de Breslow*, mide el espesor tumoral en milímetros, constituye una variable independiente de otros factores, que determina el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con melanomas cutáneos **(110)**. En nuestros índices de Breslow el más frecuente fue <1,00mm, con 27,9%, y >4,00mm con 27,1%, una parte de los pacientes acuden con lesiones en estadios tempranos y los pacientes que acudieron con niveles >4,00 mm, fueron más frecuentes con diagnóstico de melanoma lentiginoso acral y nodular, estos acuden en estadios avanzados con peor pronóstico en cuanto a su supervivencia.

Los *niveles de Clark*, describen la invasión de la tumoración en los diferentes niveles cutáneos, en nuestros casos, los niveles de Clark fueron más frecuentes los

niveles III y IV con 46,8%, pacientes que acuden con lesiones más comprometidas, el nivel I con 21,0%, aquellos pacientes que acuden con lesiones tempranas por lo que les trata tempranamente.

En cuanto a los melanomas cutáneos, se presentaron lesiones con ulceración en 61%, más frecuente en el lentiginoso acral y nodular. Huang y cols **(111)** valoran la importancia de la ulceración en el tumor primario y otros factores pronósticos que tiene que ser reconocidos para una mejor selección de pacientes.

En cuanto a los *estadios clínicos* I, II y III son los más frecuentes, en el estadio IV la presentación nodular fue la más frecuente, seguido del lentiginoso acral. En el estadio III fue más frecuente el lentiginoso acral. La fase avanzada de la enfermedad al momento del diagnóstico afectan principalmente a pacientes de raza no blanca como los grupos étnicos, descrita en América del Norte y Europa **(112,113)**, además en los asiáticos y afroamericanos. Los pacientes con lesiones sospechosas pueden retrasar la consulta al médico, debido a una falta de conocimiento, miedo o negación de la enfermedad o puede ser subdiagnosticado por el médico, por lo cual los pacientes acuden en estadios avanzados **(114)**.

La *distribución topográfica* de las lesiones en nuestro estudio tiene un resultado similar a otros estudios, la localización más afectada fue la extremidad inferior tanto en hombres y mujeres con 40,8%, seguido para cabeza y cuello con 13,4%, extremidad superior y tronco menos frecuente. En la extremidad inferior, más frecuente fue las lesiones en la zona del pie, con 27,2% en los dedos/subungueal, 21,2% en talón y 20,2% en planta, similar a un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, donde la localización más frecuente fue en miembro inferior con 83%, siendo 72% en la zona del pie, en miembro superior se describe 8% y en tronco 4% **(115)** y otros estudios similares en el Hospital FAP **(96)** y Hospital Militar **(97)**. En las poblaciones afroamericanas y asiáticas, el melanoma maligno se localiza más comúnmente en las manos y pies, mientras que en los caucásicos e hispanos, se halla en las piernas o espalda **(116)**.

El melanoma mucoso es un tipo raro de melanoma maligno, con diferente clínica y pronóstico **(117)**, con predominio en mujeres, en parte por la localización

vulvovaginal **(118)**. En nuestro estudio también predominó el género femenino con 60% de todos los casos, debido a la presencia de melanomas en vulva, vagina, introito uretral, labio mayor y menor con 27.3% de los melanomas en este género.

Las localizaciones más frecuentes en los melanomas mucosos son en cabeza y cuello con 55,4%, anorectal 23,8%, tracto genital femenino 18,0% y tracto urinario 2,9%, realizado en un estudio amplio **(119)**. Similar a nuestro estudio el compromiso más frecuente fue en cabeza y cuello con 47,3% (globo ocular y fosa nasal con 36,4%), anorectal con 32,7%; tracto genital femenino con 14,5% y tracto urinario de 1,8%.

En la *procedencia*, la mayoría de los pacientes provienen de la capital del Perú (Lima) con un 62,1% y un porcentaje menor en los demás departamentos. Esto sería debido a que tenemos una población importante en la ciudad de Lima y que nuestro sistema hospitalario de la seguridad social es de referencia para los pacientes asegurados, además pocos casos de esta neoplasia se reportan, puede ser debido a que no se notifican o se subdiagnostican.

La radiación es intensa sobre todo en los meses de verano en la capital (Lima). Las tasas de incidencia y mortalidad por melanoma son mayores en las ciudades situadas en la línea ecuatorial, en el cual una piel expuesta intermitente a los rayos UV y la exposición intensa a periodos cortos, son más peligrosos que la exposición moderada regular **(120)**.

En este estudio la *ocupación* más frecuente fue el rubro de jubilado/cesante con 23,9%, ya que nuestros pacientes asegurados sufren la enfermedad a edades mayores, seguido por los de ama de casa con 22,7%; en ocupaciones como agricultor, albañil, comerciante, se han observado lesiones más frecuentes en las extremidades inferiores, principalmente la zona del pie, en estas ocupaciones puede darse quizás traumatismo repetitivos, infecciones locales o menos frecuente tener exposiciones intensas a radiación ultravioletas que pueden generar nevus displásicos en estas zonas **(121)**.

En cuanto a los *antecedentes personales* de pacientes con melanoma maligno fue más frecuente la presencia de otras enfermedades con 53,7%, ningún antecedente con 17,7% y otros antecedentes menos frecuentes. En cambio los pacientes afectados en las extremidades inferiores principalmente en la zona del pie con melanoma tipo acral, se observó antecedentes con más frecuencia como afección por otras enfermedades con 46,1%, con presencia de onicomycosis, traumatismo ungueal, quemadura o extracción de uña con 16,4%, en inmunosuprimidos con 9,4% y en diabetes con 7,8%; de aquí la importancia de revisar las zonas acrales, la presencia de lesiones sospechosas o factores de riesgo.

En cuanto al *tiempo de enfermedad* fue más frecuente, el tiempo mayor de 12 meses de 33.3%, debido a que existen lesiones de larga evolución que sean menos preocupantes en etapas iniciales, sin embargo acuden a consulta cuando las lesiones presentan estadios más avanzados. Los pacientes que acuden con tiempo de enfermedad < 12 meses son pacientes que acuden más tempranamente o por lesiones que desarrollan rápidamente sintomatología.

En cuanto a las *formas clínicas* de los melanomas cutáneos, en el tipo de lesión más frecuente fue la macula con un 35% de los casos, lesiones que se inician lentamente sean a la vez menos sospechosos de malignidad, seguido por tumor y nódulo, con mayor riesgo de presentar estadios más avanzados. La forma de lesión más frecuente fue la asimétrica con 77,2% de los casos, característicos de los melanomas. En tamaño de lesión más frecuente fue menos de 2cm. En coloración de la lesión fue el negruzco con 40,3% y otras variantes de color menos frecuentes. El número de lesión más frecuente fue las lesiones únicas con 84,1%. El borde de lesión fue irregular con 79,9% y los síntomas más frecuente fue el dolor con 17,8%, prurito con 15,3%, asintomático con 13,4%, aumento de tamaño con 12,2% y otras menos frecuentes. Estas características en su mayoría concuerdan con las presentadas en las lesiones de los melanomas malignos cutáneos.

En el *tratamiento* de los melanomas cutáneos es de elección la cirugía, al igual en nuestro estudio fue más frecuente la cirugía con 67,7%, cirugía más inmunoterapia (interferón alfa-2b) con 18,6%. Debido a varios factores como la

positividad en los ganglios, metástasis a distancia, mayor profundidad de la lesión, lugares no accesibles a la cirugía, puedan necesitar además otras terapias.

En los melanomas malignos mucosos fue más frecuente la cirugía con 37,1%, seguido de radioterapia con 11,3%, en estos tipos de melanomas el tratamiento es más agresivo, sin embargo presentan un mal pronóstico.

En el caso de los melanomas de tipo acral que son más frecuentes en Perú, el diagnóstico precoz es esencial para la curación, ya que cuando está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una supervivencia del 100% **(65)** y al romper la membrana basal, inicia su fase de crecimiento vertical, el pronóstico empeora y debe realizarse tratamiento del tumor primario, la afectación ganglionar y metástasis si existiera.

La supervivencia global a los 5 años de los 409 casos, diagnosticados de melanoma maligno fue de 58,4% y la mediana del tiempo de supervivencia de 7,64 años (91 meses), estos resultados fueron mejores, en comparación con China (522 casos, supervivencia global a los 5 años, 41,6%, mediana del tiempo de supervivencia, 43 meses) **(122)**, en otro estudio observado en datos del SEER de Estados Unidos se encontró una supervivencia global de 91,4% **(123)**, en los países afroamericanos el tiempo de supervivencia es más corto en comparación con otros países **(124)**.

Un número de factores pronósticos fueron analizados y demostrados con el análisis univariado en la supervivencia global, en los cuales 3 son enfatizados por el AJCC como el nivel de profundidad, ulceración y estadio; factores estudiados en las revisiones de láminas histológicas.

El espesor es el principal determinante de la T-categoría en el sistema de estadificación del AJCC para melanoma maligno cutáneo. En la 6^a edición 2002, el umbral del espesor fue revisado a 1,0 mm, 2,0 y 4,0 debido a un resultado de la estadística grande de 17.600 pacientes **(65,109)**. En nuestros datos la supervivencia global a los 5 años, por *índice de Breslow* fue para $\leq 1,00$ mm de 85,5%, 1,01-2,00mm de 63,8%, 2,01-4,00mm de 54,9% y $\geq 4,00$ mm de 44,8%, con un pronóstico menos favorable en las lesiones con $\geq 4,00$ mm de

profundidad. Los casos con datos incompletos del índice de Breslow, la enfermedad en etapa avanzada al diagnóstico, metástasis a ganglios o metástasis a distancia pueden ser razones principales de que el índice de Breslow, no fue significativo en la supervivencia global en nuestro análisis multivariado.

La proporción de supervivencia global a los 5 años por *ulceración*, fue con presencia de ulceración de 54,1% y ausencia de ulceración de 81,8%. Un peor pronóstico en lesiones con ulceración, observándose en nuestro análisis que los subtipos histológicos más frecuentes con presencia de ulceración fueron el lentiginoso acral y el melanoma nodular.

La proporción de supervivencia global a los 5 años por *tipos histológicos*, fue en el lentigo maligno de 89,4%, extensión superficial de 76,2%, lentiginoso acral de 64,0%, melanoma nodular de 42,1%, melanoma mucoso de 18,1% y metastasico de 17,4%. En esta serie el melanoma nodular y el lentiginoso acral tienen peor pronóstico en la supervivencia en comparación con los demás subtipos histológicos. Los pacientes en estos casos, acuden con lesiones en estadios más avanzados en estos tipos histológicos, muy similares a los estudios realizados en China (125).

En los melanomas de tipo mucoso, Mendenhall et al, reporta que son menos del 1% en los países occidentales con una supervivencia a los 5 años de 20% a 50% (48). En nuestro estudio el melanoma mucoso fue 13,4% de todos los melanomas, con una supervivencia a los 5 años de 18,1% con una mediana de supervivencia de 1,42 años, al compararlo con los melanomas cutáneos (66,9%) y metastasico (17,4%), se observa que tiene un pronóstico mejor que los metastasicos pero menor que los cutáneos. El pronóstico es pobre y se asocia principalmente al tamaño tumoral, al retraso en el diagnóstico secundario a la naturaleza inespecífica de la sintomatología y a la inaccesibilidad técnica para la exéresis completa del tumor (49).

La supervivencia global a los 5 años de los casos con melanoma maligno primario localizado es de aproximadamente un 80% comparada con un 35% cuando los ganglios están comprometidos (126). En nuestra serie, la proporción de

supervivencia global a los 5 años por *estadios clínicos* I, II, III y IV fueron 88,2%, 67,8%, 39,3% y 17,8% respectivamente, con $p < 0,001$. La mediana de la supervivencia para el estadio I y II no fue alcanzado, con un mejor pronóstico comparado con el estadio III de 3,46 años y para el estadio IV de 1,23 años. La presencia de un estadio IV al diagnóstico presenta un pronóstico no favorable en cuanto a su supervivencia.

En el *género*, la proporción de supervivencia a los 5 años, fue 66,0% para el género femenino y 47,5% para el género masculino. En un estudio europeo la proporción de supervivencia a los 5 años en España, fue 89,8% en varones y 73,9% en mujeres **(127,128)**. Como se observa en nuestro estudio las mujeres tienen un mejor pronóstico en comparación a los hombres.

La proporción de supervivencia a los 5 años por *edad*, fue en < 65 años de 66,3% y ≥ 65 años fue 50,6%, un mejor pronóstico para pacientes más jóvenes.

La proporción de supervivencia global a los 5 años por *localización*, en cabeza y cuello de 82%, extremidad superior e inferior de 71,1%, palmoplantar/subungueal de 62,1% y tronco de 57,4%, con un pronóstico menos favorable para los de localización en tronco y palmoplantar/subungueal, los pacientes consultan por lesiones más comprometidas en estas localizaciones.

En nuestro *análisis multivariado* para la supervivencia global a los 5 años con los factores pronósticos de los melanomas malignos solo fue significativo el estadio clínico, pero en otros estudios el estadio y el nivel de Breslow fueron significativos como factores indicadores de pronósticos para melanoma en análisis multivariados **(129,130)**.

Tanto en el análisis univariado y multivariado, mostraron que el estadio clínico fue un pronosticador significativo en la supervivencia global, que es también consistente con regiones endémicas como estados unidos y Australia, independiente del tipo histológico **(130,131,132)**.

Nuestro estudio representa un mayor análisis de los casos de melanomas malignos, a pesar de esto tenemos limitaciones debido a que es un estudio de tipo retrospectivo, basado en características y factores pronósticos estudiados en otras literaturas, datos incompletos en relación a los factores pronósticos y posibles casos subdiagnosticados.

6.- CONCLUSIONES

- 1.- El melanoma lentiginoso acral fue el subtipo histológico más frecuente de todos los melanomas y los menos frecuentes melanoma de extensión superficial.
- 2.- En los subtipos histológicos, el melanoma nodular, mucoso y metastasico tienen un peor pronóstico.
- 3.- El nivel de Clark más frecuente fue el nivel III y en el índice de Breslow más frecuente $\leq 1,00\text{mm}$ y $>4,00\text{ mm}$.
- 4.- En el índice de Breslow, se observa que tienen peor pronóstico las lesiones de $\geq 4,00\text{mm}$, en comparación con los demás índices.
- 5.- La presencia de ulceración en la lesiones tienen un peor pronóstico en comparación de aquellos que no presentan la ulceración.
- 6.- Los estadios más frecuentes fueron los estadios I, II y III.
- 7.- Los estadios IV tuvieron peor pronóstico en comparación con los estadios I, II, III.
- 8.- El estadio clínico es un factor pronóstico independiente asociado a la supervivencia.
- 9.- La región topográfica más comprometida fue la extremidad inferior, principalmente en la zona del pie.
- 10.- El compromiso de melanoma maligno mucoso fue más frecuente en globo ocular, fosa nasal y el canal anal.
- 11.- Los pacientes de mayor edad y de género masculino tienen un peor pronóstico que los pacientes más jóvenes y de género femenino.
- 12.- Los pacientes con lesiones en zonas palmoplantar/subungueal y tronco tienen un peor pronóstico que los pacientes afectados en cabeza y cuello y extremidad superior e inferior.

13.- El melanoma maligno cutáneo, tiene una mejor supervivencia global a los 5 años en comparación con el melanoma mucoso y metastasico.

14.- En el análisis univariado y multivariado, el estadio clínico fue el único pronosticador significativo en la supervivencia global.

7.- RECOMENDACIONES

- 1.- Implementar programas coordinados con el ministerio de salud y las facultades de medicina para una información adecuada y conocimiento de esta enfermedad.
- 2.- Es imprescindible la difusión por los diferentes medios de comunicación, las ventajas del autoexamen de la piel, la necesidad del uso de las pantallas solares con FPS mayor de 50 en verano, de anteojos de sol (que disminuyen la incidencia de melanoma de párpado y ocular) y de sombreros.
- 3.- Los profesionales médicos deben tener los conocimientos suficientes para un diagnóstico precoz de los melanomas malignos, en las lesiones sospechosas.
- 4.- Los pacientes diagnosticados de melanomas malignos deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario para un tratamiento y seguimiento adecuado.
- 5.- Recomendar una revisión corporal, en busca de lesiones sospechosas, principalmente en las zonas acrales.
- 6.- Recomendar a los pacientes continuar con el seguimiento posterior ya que las metástasis pueden manifestarse años después de ser detectado y tratado el tumor primario.
- 7.- Mejora en la recolección de datos en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados para el conocimiento y control de factores asociados con esta enfermedad.
- 8.- Realizar estudios relacionados con este tipo neoplasia para determinar el comportamiento actual y así lograr disminuir la incidencia de nuevos casos.

8.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arenas R. et al. **Atlas Dermatología Diagnóstico y Tratamiento**. 2da. Edición Atlanta. Interamericana McGraw -Hill 1996; 512-516.
- 2.- Austoker J. **Melanoma: epidemiología y diagnostico precoz**. BMJ 1994; 2: 408-413.
- 3.- Yen-Fu Ch, Chien-Chung L, Ching-Yin H, Chih-Hung S, Ching-Zong L. **Sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases**. J Chin Med Assoc. 2007; 70:24–9.
- 4.- Parkin DW, Whelan SL, Ferlay J. **Cancer Incidence in Five Continents**. Volumen VII. IARC Scientific Publications No. 143. Lyon: IARC, 1997.
- 5.- Markovic S, Erickson L, Rao R, Weenig R, Pockaj A, Bardia A, *et al*. **Malignant melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention and diagnosis**. Mayo Clinic Proc 2007; 82: 364-80.
- 6.- Desmond RA y Soong SJ. **Epidemiology of malignant melanoma**. Surg Clin N Am 2003; 83: 1-29.
- 7.- Lens MB y Dawes M. **Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma**. Br J Dermatol 2004; 150: 179-185.
- 8.- Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, Volkenandt M. **Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients**. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:874-9.
- 9.- Gallagher R. *et al*. **Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of non-melanocytic skin cancer**. Arch Dermatol 1995; 131: 164–9.
- 10.- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. **Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure**. Eur J Cancer 2005; 41(1):45–60.
- 11.- Gallagher RP, Lee TK. **Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review**. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92:119-31.

- 12.- Rigel DS. **Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma.** Ann Plast Surg 1992; 28:7 – 8.
- 13.- Lea CS, Spitz MR. **Malignant melanoma update.** Bull Cancer 1992; 44: 146 – 150.
- 14.- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. **Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland.** N Engl J Med. 2000; 343(2):78-85.
- 15.- Hayward N. **New developments in melanoma genetics.** Curr Oncol Rep. 2000; 2(4):300-6.
- 16.- Molven A, Grimstvedt MB, Steine SJ, Harland M, Avril MF, Hayward NK, et al. **A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and CDK4 mutation.** Genes Chromosomes Cancer. 2005; 44(1):10-8.
- 17.- Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, et al. **Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma.** Nat Genet. 1996; 12(1):97-9.
- 18.- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. **Distinct set of genetic alterations in melanoma.** N Engl J Med. 2005; 353(20):2135–2147.
- 19.- Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi F, et al. **KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes.** Clin Cancer Res. 2008; 14(21):6821–6828.
- 20.- Benvenuto-Andrade C, Oseitutu A, Agero AL, Marghoob AA. **Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas.** Dermatol Ther. 2005; 18:423-35.

- 21.- Tsao H, Atkins MB y Sober AJ. **Management of cutaneous melanoma.** N Engl J Med 2004; 351: 998-1012.
- 22.- Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. **Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview.** J Am Acad Dermatol. 2001; 45:260-76.
- 23.- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle 18. P, *et al.* **Review meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi.** Eur J Cancer. 2005; 41:28-44.
- 24.- Bauer J, Garbe C. **Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data.** Pigment Cell Res. 2003; 16(3):297-306.
- 25.- Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton Bishop J, McCarthy W, *et al.* **The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia.** Br J Cancer. 1998; 77(3):505-10.
- 26.- Marghoob AA. **Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management.** Dermatol Clin. 2002; 20:607-16.
- 27.- Lancaster HO, Nelson J. **Sunlight as a cause of melanoma: a clinical survey.** Med J Australas 1975; 1: 452-6.
- 28.- Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf C. **Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma.** Acta Derm Venereol (Stockh) 1999; 79: 74-80.

- 29.- Cleaver JE. **Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair**. Nat Rev Cancer 2005; 5(7):564–73.
- 30.- Papoo AS. **Melanoma in children and adolescents**. Eur J Cancer. 2003; 39:2652-61.
- 31.- Hemminki K, Zhang H y Czene K. **Familial and attributable risk in cutaneous melanoma effects of proband and age**. J Invest Dermatol 2003; 120: 217- 223.
- 32.- Braunwald E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, et al. **Harrison, Principios de Medicina Interna**, 15ª Edición. Madrid: Mac Graw Hill; 2002.
- 33.- Prasad ML. **Update on pigmented lesions of the sinonasal tract**. Head Neck Pathol 2007; 1(1): 50-54.
- 34.- Chiller KG, Washington C, Sober AJ, Koh HK. **Cáncer de piel**. En: Harrison. **Principios de medicina interna**. 16ª ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2006: VOL 1: 557-564.
- 35.- Urist M, Kamell L. **The National Cancer Data Base. Report on melanoma**. Cancer. 1994; 74 (2):782-8.
- 36.- Robinson JK, Turrisi R. **Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma**. Arch Dermatol. 2006; 142:447-52.
- 37.- De Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. **Malignant melanoma**. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 47:35-63.
- 38.- Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malvehy J. **Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico de melanoma**. Med Cutan Iber Lat Am. 2004; 32:3-17.

- 39.- Sober AJ. **Cutaneous melanoma: practical usefulness of the American Joint Committee on Cancer Staging System.** Dermatol Ther. 2005; 18:407-11.
- 40.- Clark W, From L, Bernardino EA. **The histogenesis and biological behavior of primary human malignant melanoma of the skin.** Cancer Res 1969; 29: 705-727.
- 41.- Reed RJ: **New Concepts in Surgical Pathology of the Skin.** New York: John Wiley & Sons; 1976, 89-90.
- 42.- Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, Leinweber B, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, et al. **Three roots of melanoma.** Arch Dermatol. 2008; 144:1375-9.
- 43.- Paladugu RR, Winberg CD, Yonemoto RH. **Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients.** Cancer 1983, 52: 161- 168.
- 44.- Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. **Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases.** Br J Dermatol. 2007; 157:311-18.
- 45.- Barnhill RL. **Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma.** Butterworth- Heineman: Boston. 1995.
- 46.- Ordoñez A, Gonzales M, Contreras F y cols. **Melanoma maligno: aspectos clinicopatológicos. Experiencia de 2 décadas 1978-1987 y 1988-1997.** Neoplasia 1998; 15: 201-203.
- 47.- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. **Pathology and genetics of head and neck tumours.** Lyon: W.H.O. IARC Press; 2005. p. 72–4.
- 48.- Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. **Head and neck mucosal melanoma.** Am J Clin Oncol 2005, 28(6):626-630.

- 49.- Sarra LD, Rancati A, Butto C, Ahumada JC. **Melanoma mucoso.** Nuestra experiencia. *Rev Argent Canc.* 1990; 18:51–8.
- 50.- Narasimhan K, Kucuk O, Lin HS, Heilbrun LK, et al. **Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution.** *Skull Base* 2009; 19(4): 255-262.
- 51.- Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, Weaver AL, Olsen KD. **Sinonasal melanoma: a clinic pathologic review of 61 cases.** *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138:347–52.
- 52.- Callender GR. **Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases.** *Trans Am Acad ophthalmol otolaryngol.* 1931; (3):131-42.
- 53.- Bridger AG, Smee D, Baldwin MA, Kwok B, Bridger GP. **Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses.** *ANZ J Surg* 2005;75:192-7.
- 54.- Martin JM, Porceddu S, Weih L, Peters LJ. **Outcomes in sinonasal mucosal melanoma.** *ANZ J Surg* 2004;74:838-42.
- 55.- Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen MM. **Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas. A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system.** *Am J Surg Pathol* 2003;27:594-611.
- 56.- Prasad ML, Patel SG, Busam KJ. **Primary mucosal desmoplastic melanoma of the head and neck.** *Head Neck* 2004;26(4):373-7.
- 57.- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. **Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S.** *Cancer.* 2005; 103: 1000-7. doi:10.1002/cncr.20866.
- 58.- Leonard D, Beddy D, Dozois EJ. **Neoplasms of anal canal and perianal skin.** *Clin Colon Rectal Surg.* 2011; 24: 54-63. doi:10.1055/s-0031-1272824.

- 59.- Nicholson AG, Cox PM, Marks CG, Cook MG. **Primary malignant melanoma of the rectum. Histopathology.** 1993; 22: 261-4.
- 60.- Lee C, Faries M, Wanek L, Morton D. **Improved Survival After Lymphadenectomy for Nodal Metastasis From an Unknown Primary Melanoma.** Clin Oncol 2008; 26:535-41.
- 61.- Cormier J, Xing Y, Feng L, Huang X, Davidson L, Gershenwald J, et al. **Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites.** Cancer 2006; 106:2012-20.
- 62.- Blessing K, McLaren K. **Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance.** Histopathology 1992; 20:315-22.
- 63.- Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. **A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods.** Ann Surg.1978; 188: 732-742.
- 64.- Breslow A. **Thickness cross-sectional area and depth of invasion in the prognosis of melanoma.** Am Surg 1970; 172: 902- 905.
- 65.- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. **Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.** J Clin Oncol. 2009;27: 6199–206.
- 66.- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. **The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma.** Cancer. 1980;45: 3012-7.
- 67.- Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, *et al.* **Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression.** J Natl Cancer Inst. 1989; 81: 1893-904.

- 68.- Omsi J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. **Cutaneous melanoma: prognostic factors.** Cancer Control.108 2005;12: 223-9.
- 69.- Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. **Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the surveillance, epidemiology and end results (SEER) program.** Arch Dermatol. 2008;144:515-21.
- 70.- Sagabiel R. Clinical presentation. En: Miller SJ, Maloney ME, editors. **Cutaneous oncology. Pathology, diagnosis and management.** Malden: Blackwell Science; 1998. p. 253-61.
- 71.- Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. **Biopsy of the pigmented 48. Lesion, when and how.** J Am Acad Dermatol 2008; 59:852-71.
- 72.- Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. **Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting.** Melanoma Res. 2008;18:152–60.
- 73.- Mehrara BJ, Abood AA, Disa JJ, Pusic AL, Halvorson E, Cordeiro PG, et al. **Thumb reconstruction following resection for malignant tumors.** Plast Reconstr Surg. 2008;121:1279–87.
- 74.- Dawn ME, Dawn AG, Miller SJ. **Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review.** Dermatol Surg. 2007;33: 395–402.
- 75.- Broadland DG. **The treatment of nail apparatus melanoma with Mohs micrographic surgery.** Dermatol Surg. 2001;27: 269–73.
- 76.- Brady MS, Facs MD. **Sentinel lymph node mapping in patients with cutaneous melanoma.** Dermatol Surg 2004; 30:272-8.

- 77.- Moehrle M, Schippert W, Rassner G, et al. **Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasisfree- survival and overall survival.** Dermatol Surg 2004; 30:1319-28.
- 78.- Medalie N, Ackerman AB. **Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now.** Br J Dermatol 2004; 151:298-307.
- 79.- Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al. **Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck.** J Clin Oncol 1993;11:1751-6.
- 80.- Díaz Molina JP, Rodrigo Tapia JP, Llorente Pendas JL, Suárez Nieto C. **Sinonasal mucosal melanomas. Review of 17 cases.** Acta Otorrinolaringol Esp. 2008; 59(10):489-493.
- 81.- Dwivedi R, Dwivedi R, Kazi R, Kumar S, Agarwal SP. **Mucosal melanoma of nasal cavity and paranasal sinus.** J Cancer Res Ther 2008; 4:200-202.
- 82.- Yen-Fu Ch Chien-Chung L, Ching-Yin H, Chih-Hung S, Ching-Zong L. **Sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases.** J Chin Med Assoc. 2007; 70:24–9.
- 83.- Lens M. **Cutaneous melanoma: interferon alpha adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent disease.** Dermatol Ther 2006; 19: 9-18.
- 84.- Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. **Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma.** Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1998; 16:1425-29.
- 85.- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. **High and low-dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial.** ECOG 1690. J Clin Oncol 2000; 18:2444-58.

- 86.- Hancock BW, Wheatley S, Harris S, et al. **Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon a-2a in high-risk resected malignant melanoma.** J Clin Oncol 2004; 22:53-61.
- 87.- Grenn RJ, Schuchter LM. **Systemic treatment of metastatic melanoma with chemotherapy.** Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12:863-73.
- 88.- Marnitz S, Hoecht S, Hinkelbein W. **The role of radiotherapy in the management of malignant melanoma.** Front Radiat Ther Oncol. 2006;39:140-8.
- 89.- Avilés A, Lázaro P, Lecona M. **Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003).** Rev Clin Esp. 2006; 206(7):319-25.
- 90.- Katalinic A, Kunze U, Tshafer T. **Epidemiology of cutaneous melanoma and non melanoma skin cancer in schleswig-Holstein, Germany: Incidence, clinical, subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer).** British Association of Dermatologists 2003; 149:1200-06.
- 91.- Richard C, Robinson M, Robinson E. **Cutaneous melanoma in Caucasian New Zealanders: 1995-1999.** Anz J Surg. 2004; 233:237.
- 92.- Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N. **Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update.** Int J Clin Oncol 2008, 13(1):33-41.
- 93.- César G, Edith A, Rubén V, Gabriela C. **Malignant melanoma epidemiology, National Institute of Neoplastic Diseases, Peru, 2000-2004.** Folia dermatol. Peru 2007; 18 (1): 23-27.

- 94.- Haber A, Pérez A, Batista N. **Melanoma Maligno cutáneo. Algunos aspectos clínicos epidemiológicos. Provincia Holguín. 1995-1999.** Correo Científico de Holguín. 2006; 10(1).
- 95.- Zemelman V, Garmendia L, Kirschbaum A. **Malignant melanoma mortality rates in Chile (1988-98).** International Journal of Dermatology. 2002; 41:99-103.
- 96.- Córdova PM. **Estudio epidemiológico y clínico del melanoma maligno cutáneo en el HC FAP, periodo 1992-2001.** Tesis para optar el título de especialista en dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
- 97.- Robert ZC. **Situación del melanoma maligno cutáneo en el Hospital Militar Central Lima, 1985-2007.** Dermatol Perú 2008; 18(3): 267-283.
- 98.- Alfeiran A, Escobar G, De la Barreda F y cols. **Epidemiología del melanoma de piel en México.** Cancerología 1998; 44: 168-174.
- 99.- Pinardi BA, Romagnoli L, Bonzanis S. **Melanoma maligno cutáneo: Aspectos actuales y medidas de prevención y detección del melanoma maligno cutáneo.** Med Cutan Iber Lat Am 1996; 24: 90-94.
- 100.- **Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.** Centro de investigación del Cáncer. Registro de cáncer de Lima Metropolitana; 1990-1993.
- 101.- Cano CA. **Tumores cutáneos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 1992-1995.** Tesis para optar el título de médico cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia; Lima; 1997.
- 102.- Díaz J, Ponce E. **Cuadro clínico- patológico en melanoma maligno cutáneo.** Folia Dermatol Peruana 1998; 9:21-28.

- 103.- Ricse L. **Estudio retrospectivo de tumores de piel y tejido celular subcutáneo en el Centro Medico Naval 1984-1993.** Tesis para optar el título de Médico cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima; 1994.
- 104.- Silverberg N. **Update on Malignant Melanoma in Children.** Cutis 2001; 67: 393-396.
- 105.- Huynh P, Grant-Kels J, Grin C. **Melanoma en la infancia: actualización y tratamiento. Medical information link from dove.** International Journal of Dermatology 2005; 44 (9) 715.
- 106.- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET: **Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 2: Staging, Prognosis, and Treatment.** Mayo Clin Proc 2007, 82(4):490-513.
- 107.- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: **Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system.** J Clin Oncol 2001, 19(16):3622-3634.
- 108.- Francisco Bravo Puccio, MD; Cesar Chian, MD. **Acral Junctional Nevus Versus Acral Lentiginous Melanoma In Situ.** Arch Pathol Lab Med—Vol. 135, July 2011.
- 109.- Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhackle CL, Dzekaniak KS, et al. **Sunburn, sunscreens and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil.** Int J Dermatol. 2005; 41:557-62.

- 110.- Piñeiro-Maceira J, Neves RG, Lupi O, Talhari S. **Diagnóstico histopatológico e indicadores pronósticos de melanoma**. editores. Cáncer de pele. Rio de Janeiro: Med. 2006. p.260-7.
- 111.- Huang X, Soong SJ, Mc Carthy WH, et al. **Clasificación of localized melanoma by the exponential survival trees method**. Cáncer 1997; 79: 1122-1128.
- 112.- Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. **Acral cutaneous melanoma in Caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients**. Br J Dermatol. 2000;143(2):275–280.
- 113.- Cormier JN, Xing Y, Ding M, et al. **Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma**. Arch Intern Med. 2006;166(17):1907–1914.
- 114.- Langley RGB, Barnhill, RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Sober AJ. **Neoplasias: Melanoma Cutáneo**. Dermatología en medicina general. Tomo II. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005: 1029-1065.
- 115.- Briceño V. **Melanoma Maligno: correlación entre invasión vertical y metástasis ganglionar regional en el INEN de 1952 a mayo de 1994**. Boletín del INEN 1994; 16:4-9.
- 116.- Hudson D.A., Drige J.E. J. **Melanoma in black South Africans**. J. Am Colls Surg 1995: 180:65-71.
- 117.- Tomicic J, Wanebo HJ. **Mucosal melanomas**. Surg Clin North Am. 2003; 83: 237-52.
- 118.- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. **Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S**. Cancer. 2005; 103: 1000-7.
- 119.- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. **The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836**

cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1998; 83: 1664-78.

120.- Armstrong BK. **Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun?** J Dermatol Surg Oncol 1988; 14: 835-849.

121.- Larsen TE, Mogensen SB, Holme I. **The evaluation of possible risk groups of patients in a series of pigmented naevi.** Acta Dermato- Venereologica (Stockholm) 1988; 68: 134-139.

122.- Zhihong Ch, Siming L, Xinan S, Lu S, Chuanliang C, Mei H, Jun G. **Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A study of 522 consecutive cases.** Chi et al. BMC Cancer 2011, 11:85.

123.- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK: **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007.** National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2010.

124.- Bellows CF, Belafsky P, Fortgang IS, Beech DJ: **Melanoma in African-Americans: trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades.** J Surg Oncol 2001, 78(1):10-6.

125.- Chang JW, Yeh KY, Wang CH, Yang TS, Chiang HF, Wei FC, Kuo TT, Yang CH. **Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases.** Melanoma Res 2004, 14(6):537-541.

126.- Denninghoff V, Falco J, Curutchet HP, Elsner B. **Estudio del ganglio centinela, Diagnóstico y tratamiento del Melanoma Maligno Cutáneo, estadios I y II.** MEDICINA (Buenos Aires) 2006; 66: 144-146.

127.- Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. **Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 Study.** Lyon: IARC, 1999.

128.- Sant M, Aareleid T, Berrino F, and the EUROCARE Working Group. **EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94.** Ann Oncol. 2003; 14 Suppl 5:61-118.

129.- MacKie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thomson D, Nicolson M. **Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003.** Br J Cancer 2007, 96(11):1772-1777.

130.- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET: **Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 2: Staging, Prognosis, and Treatment.** Mayo Clin Proc 2007, 82(4):490-513.

131.- Ishihara K, Saida T, Yamamoto A: **Nationwide survey of malignant melanoma (1992-1998).** Skin Cancer (Japan) 2000, 15(1):7-14.

132.- Gimotty PA, Botbyl J, Soong SH, Guerry D: **A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System.** J Clin Oncol 2005, 23(31):8065-8075.

9.- GLOSARIO

- **Alfa Interferón** - Una de las tres especies principales de interferón producidas por el organismo. Se ha encontrado ser la más útil en el tratamiento de formas de cáncer como el melanoma, leucemia y cáncer de riñón.
- **Gen MC1R** – Este gen se asocia al pigmento de la piel y también puede ser un indicador de un mayor riesgo de melanoma. El gen desempeña un importante papel en la determinación de si una persona es pelirroja, tiene la tez clara y es sensible a la radiación ultravioleta.
- **Guía de diagnóstico ABCDE (Asimetría, Borde, Color, Dimensión y Evolución)** - Criterios normalmente utilizados como guía clínica para el diagnóstico del melanoma.
- **Ganglio Centinela:** Primer ganglio linfático regional que recibe la linfa de la zona donde se asienta el tumor primario y supone que filtrará las células malignas de ese tumor.
- **Inmunoterapia** – Tratamientos que despliegan sus efectos en el sistema inmunitario a través de una respuesta inmunitaria celular que provoca cambios en la carga tumoral y una mayor supervivencia potencial del paciente, diferentes a los de la quimioterapia convencional.
- **Mutaciones del CDKN2A** – Las mutaciones en un regulador genético llamado CDKN2A se han vinculado a un mayor riesgo de melanoma en familias con múltiples casos de la enfermedad.
- **Melanoma** – El melanoma se caracteriza por la transformación maligna de melanocitos, las células que se encuentran en la capa basal de la epidermis, responsable de la pigmentación de la piel. En la actualidad, el melanoma maligno es agresivo y mortal. En Europa, se diagnostican aproximadamente 67.431 casos al año. Aunque se puede someter a tratamiento en caso de detectarse en una fase temprana, el melanoma es muy difícil de tratar una vez ha avanzado.

- **Melanocitos** – Son células que se encargan de producir melanina y que se encuentran en la capa inferior (la capa basal) de la epidermis de la piel, la capa intermedia del ojo (la úvea), el oído interno, las meninges, los huesos y el corazón. La melanina es un pigmento que se encarga principalmente de darle el color a la piel.
- **Metástasis** – Expansión de la enfermedad de una parte del cuerpo a otra parte no adyacente. Se trata de la migración de las células cancerígenas desde la ubicación original del tumor (tumor principal) a través de la sangre y los vasos linfáticos para provocar cáncer en otros tejidos.
- **P16** – También conocida como CDKN2A, es una proteína supresora de tumores. Ejerce un papel importante en la regulación del ciclo celular. Las mutaciones en la P16 aumentan el riesgo de desarrollo de una variedad de cánceres, en particular, el melanoma.
- **Supervivencia total (OS)** – Hace referencia al tiempo que los pacientes viven antes de morir de cáncer o por cualquier otra causa. La OS es la conclusión de ensayo oncológico más estricta y suele reconocerse como la evaluación de referencia para establecer la eficacia clínica.

10.- ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO.

N^a de historia clínica:

N^o de biopsia:

Edad, dx:

Sexo:

Procedencia departamento:

Ocupación:

Antecedentes personales:

Tiempo de enfermedad hasta que se
diagnostica:

Características clínicas:

Lesión:

Forma:

Color:

Tamaño:

N de lesiones:

Síntomas asociados:

Presencia de ulcera:

Localización topográfica de las
lesiones:

Tipo clínico histopatológico de las
lesiones:

Lentigo maligno

Extensión superficial

Nodular

Lentiginoso acral

Mucoso

Metástasis.

Niveles de lesión según Clark:

I, II, III, IV y V.

Índice de lesión según Breslow:

≤1mm

a 2.00mm

2.01 a 4.00mm

>4mm.

Estadios de enfermedad:

I, II, III, IV.

Tratamiento recibido:

Fecha del último control:

Estado del control:

-vivo sin enfermedad.

-vivo con enfermedad.

Fecha de Fallecimiento:

-muerte con otra enfermedad.

-muerte sin enfermedad.

-muerte por la enfermedad.

Recidiva: si o no, fecha:

Metástasis en la evolución: si o no.

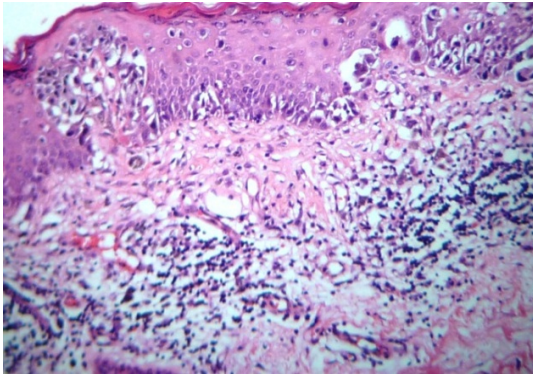


Fig. 01: lentigo maligno: melanocitos atípicos, organizados confluentes a lo largo de la unión dermoepidermal, en paciente de 52 años, sexo femenino. (HE- 10X).

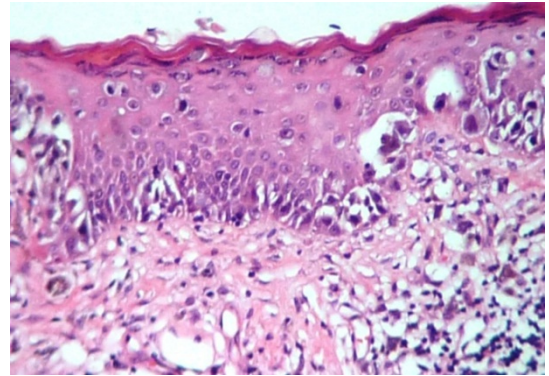


Fig. 02: lentigo maligno con melanocitos atípicos, epitelioides, citoplasma claro y pleomorfismo nuclear (HE- 40X).



Fig. 03: lentigo maligno: lesión asimétrica, irregular, bordes mal definidos, con variable pigmentación, en región facial de una paciente mujer de 82 años.

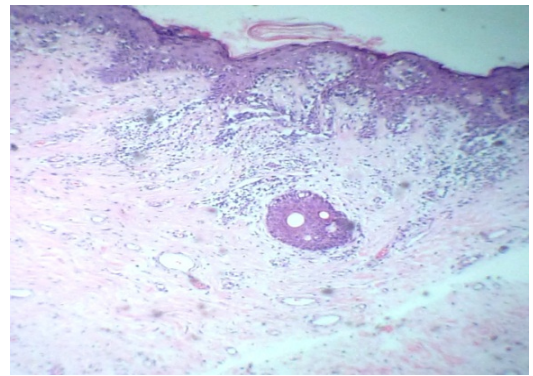


Fig. 04: M. de extensión superficial: melanocitos atípicos conformando un componente papular, paciente de 4 años de edad, sexo masculino.

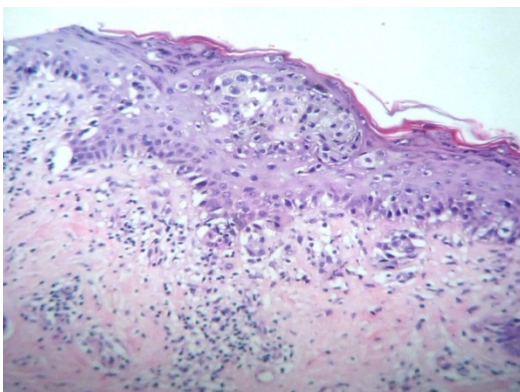


Fig. 05: M. de extensión superficial, con células aisladas o pequeños nidos, con distribución pagetoide, ubicados principalmente en las capas medias del estrato espinoso (HE-10X)



Fig. 06: M. de extensión superficial: macula asimétrica, bordes irregulares en brazo izquierdo.

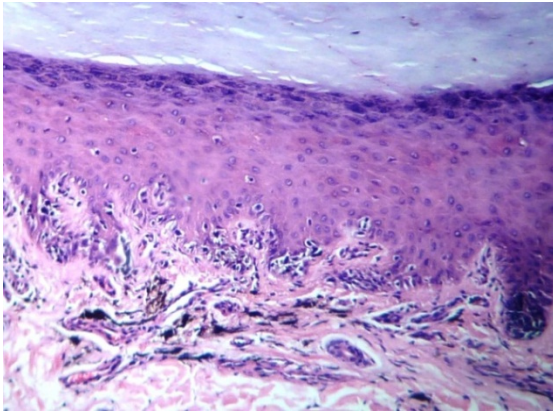


Fig. 07: lentiginoso acral: marcada acantosis, con elongación de las crestas papilares, paciente de 82 años (HE-10x).

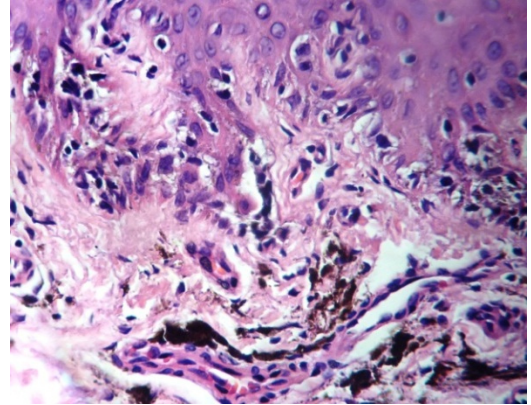


Fig. 08: lentiginoso acral: se observa grandes melanocitos atípicos, núcleo y nucléolos bizarros, con citoplasma con gránulos de melanina (HE-40x).



Fig. 09: lentiginoso acral, lesión negruzca, irregular, con bordes mal definidos, en 4to dedo de pie izquierdo.

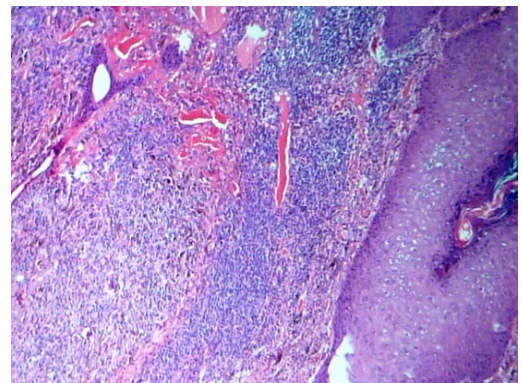


Fig. 10: melanoma nodular: melanocitos atípicos con patrón monomorfo aglomerados ocupando toda la epidermis y dermis, paciente de 96 años, sexo masculino. (HE-10X).

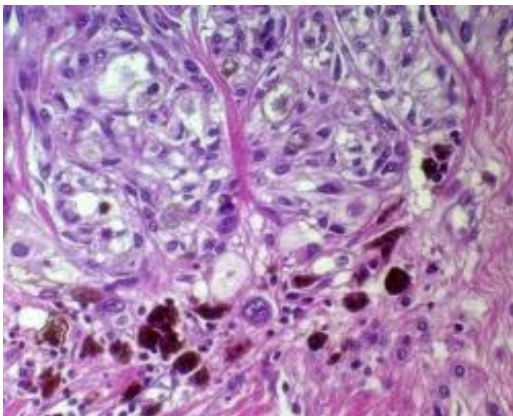


Fig. 11: melanoma nodular: se observa nódulos cohesivos de células tumorales que llenan la dermis (HE-40x).



Fig. 12: melanoma nodular: lesión tumoral con configuración polipoide, asimétrica, negruzca, ulcerada.

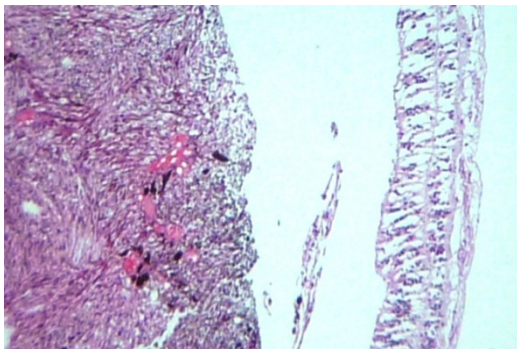


Fig. 13: melanoma de coroides: proliferación de melanocitos atípicos, adyacente al epitelio de la retina, paciente de 52 años, sexo femenino. (HE-10X)

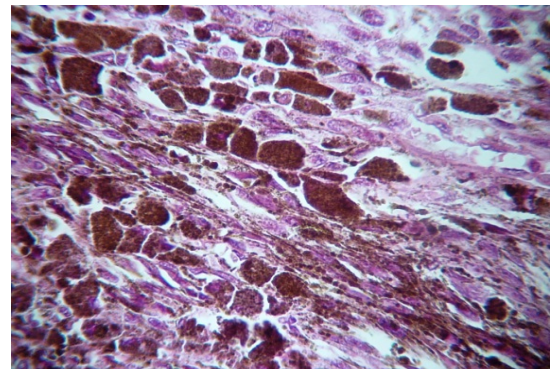


Fig. 14: melanoma de coroides. Melanocitos atípicos grandes, citoplasma con granulos de melanina (HE-40X).



Fig. 15: melanoma de coroides: lesión tumoral, negruzca, que compromete la región uveal e invade la zona del humor vítreo.

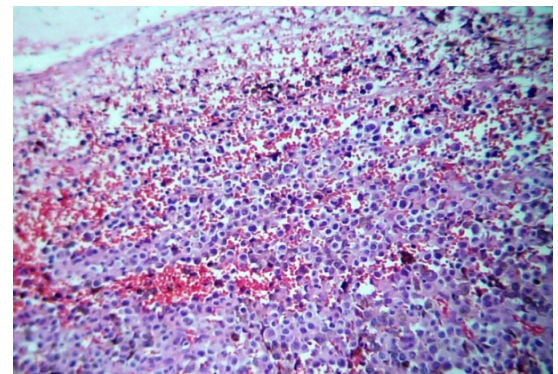


Fig. 16: M. mucosa nasal: células tumorales malignas, que compromete toda la mucosa nasal, hemorragia y ulceración, paciente de 43 años, sexo femenino(HE-10x)

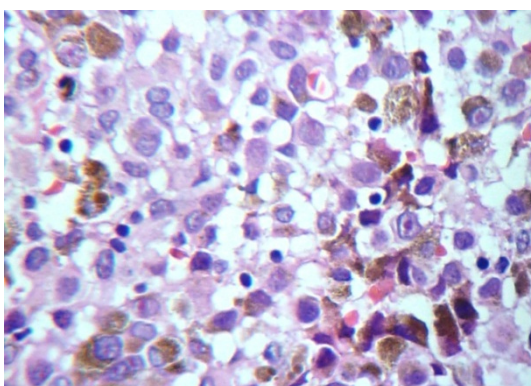


Fig. 17: M. mucosa nasal: células atípicas pleomorficas, bizarras, con nucléolo prominente y algunas células con citoplasma que contiene melanina (HE-40x)



Fig. 18: M. mucosa nasal: tumoración originada en la mucosa nasal, con ulceración que deforma toda la cavidad

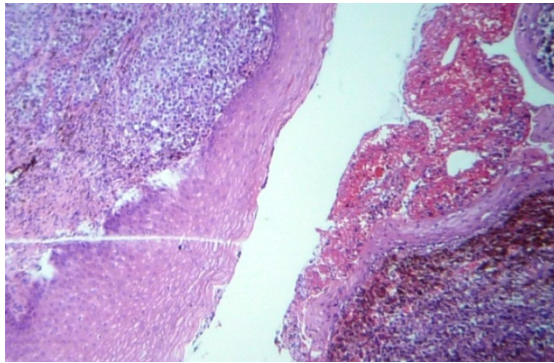


Fig. 19: M. canal anal: células tumorales atípicas que compromete el epitelio escamoso y demás capas, con ulceración y hemorragia, paciente de 97 años, sexo masculino (HE-10x).

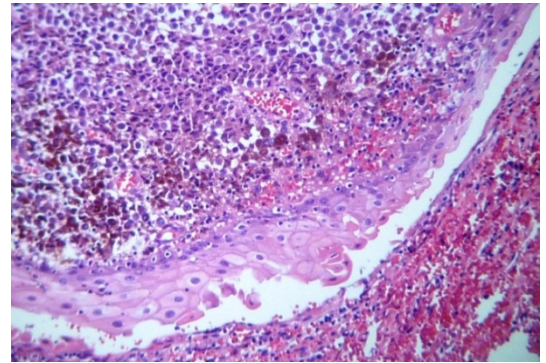


Fig. 20: M. canal anal: células melanocíticas atípicas, pleomórficas, con gránulos de melanina, conformando un patrón sólido (HE- 40x).



Fig. 21: M. en canal anal: lesión tumoral, ulcerada que protruye hacia el exterior del canal anal.

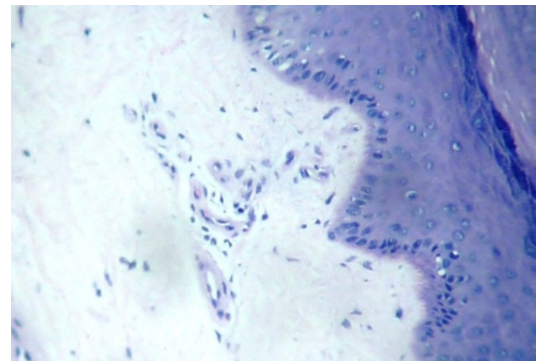


Fig. 22: Nivel de Clark I: melanocitos atípicos que comprometen la epidermis, sin atravesar la membrana basal (HE-10x).

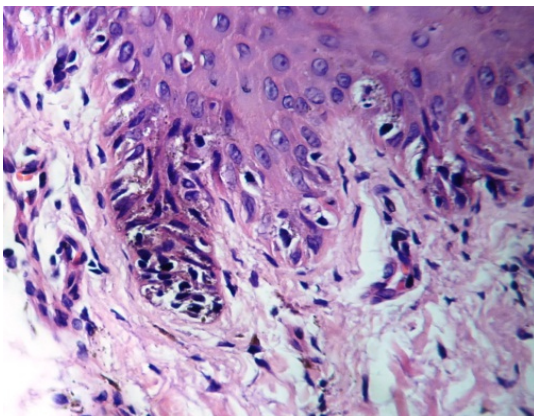


Fig. 23: Nivel de Clark II: compromiso de la dermis papilar por melanocitos atípicos (HE-40X).

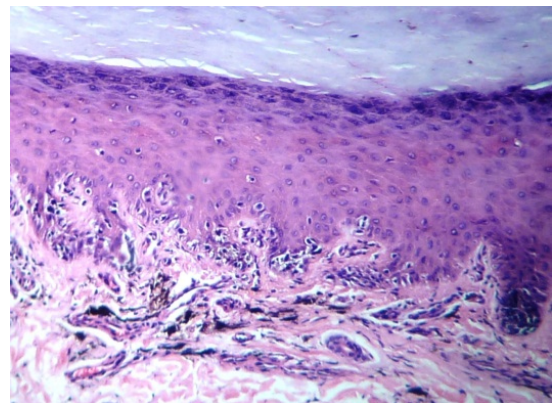


Fig. 24: Nivel de Clark III: melanocitos atípicos que comprometen la dermis papiloreticular (HE-4x).

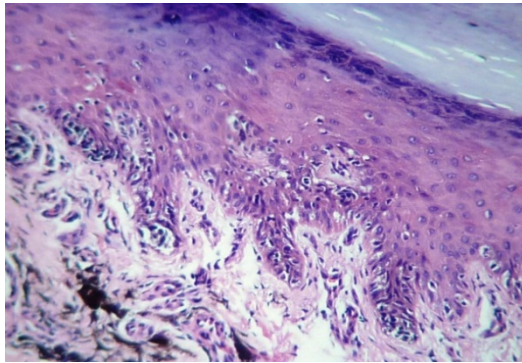


Fig. 25: Nivel de Clark IV: células melanocíticas atípicas que comprometen hasta la dermis reticular (HE-10x).

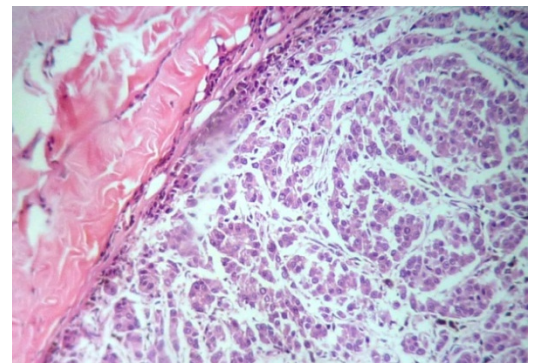


Fig. 26: Nivel de Clark V: compromiso de melanocitos atípicos que llegan hasta la hipodermis (HE-40x).

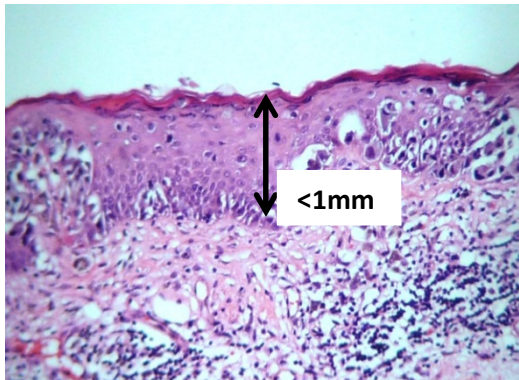


Fig. 27: Índice de Breslow <1mm: células melanocíticas atípicas en la epidermis (HE-10x)

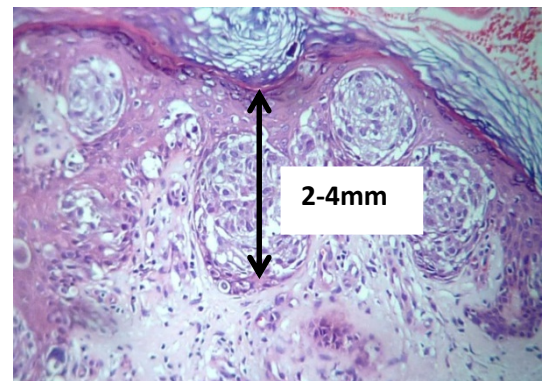


Fig. 28: Índice de Breslow 2-4 mm: células melanocíticas atípicas que atraviesan la membrana basal hasta parte de la dermis (HE-10x).

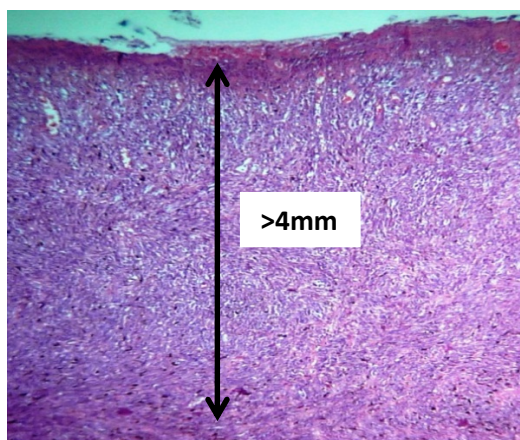


Fig. 29: Índice de Breslow >4mm: proliferación de melanocitos atípicos que compromete toda la dermis (HE-4x).

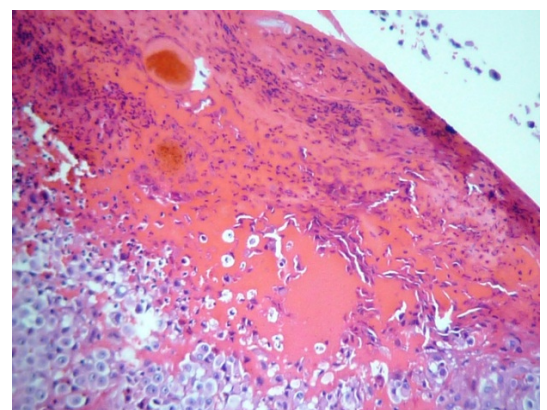


Fig. 30: melanoma ulcerado: se observa en la epidermis, solución de continuidad, con polimorfonucleares, extravasación de glóbulos rojos (HE-10x).

Tabla N°01: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011. Distribución de casos según año de diagnóstico.						
Año de diagnóstico	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
2002	20	9,4%	18	9,2%	38	9,3%
2003	15	7,0%	18	9,2%	33	8,1%
2004	19	8,9%	18	9,2%	37	9,0%
2005	25	11,7%	20	10,2%	45	11,0%
2006	24	11,3%	20	10,2%	44	10,8%
2007	23	10,8%	15	7,7%	38	9,3%
2008	26	12,2%	22	11,2%	48	11,7%
2009	24	11,3%	23	11,7%	47	11,5%
2010	23	10,8%	17	8,7%	40	9,8%
2011	14	6,6%	25	12,8%	39	9,5%
Total	213	100%	196	100%	409	100%

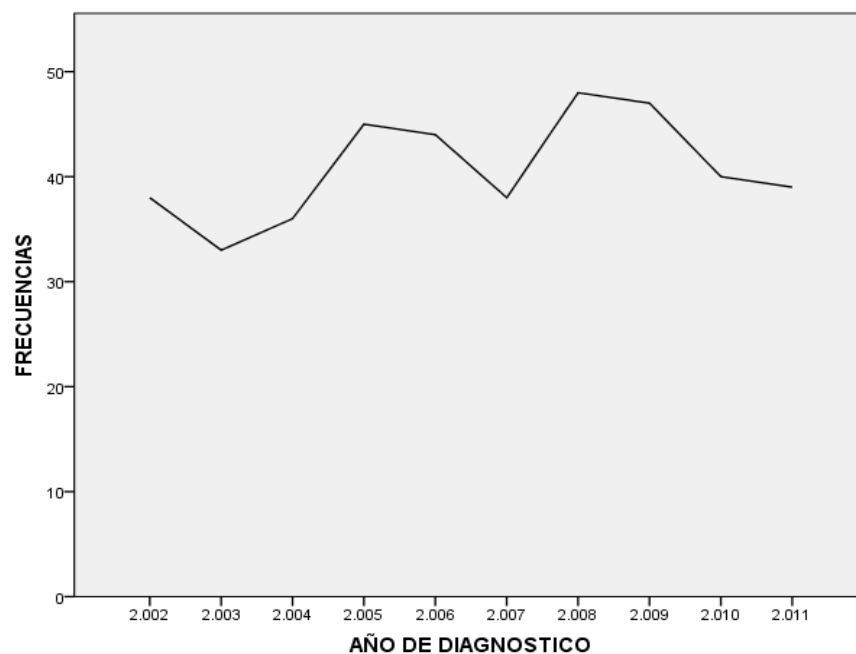


Grafico N°01: Tendencia de los casos de melanoma maligno diagnosticados en el HNERM, 2002-2011.

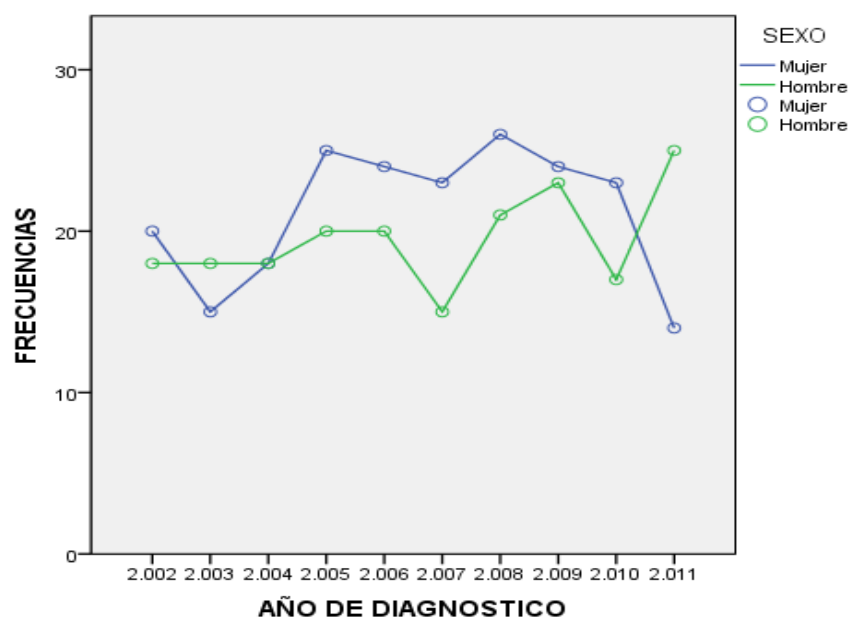


Grafico N°02: Tendencia de casos de melanoma maligno diagnosticados segun genero, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°02: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011.					
Distribución de casos según género.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mujer	213	52,1	52,1	52,1
	Hombre	196	47,9	47,9	100,0
	Total	409	100,0	100,0	

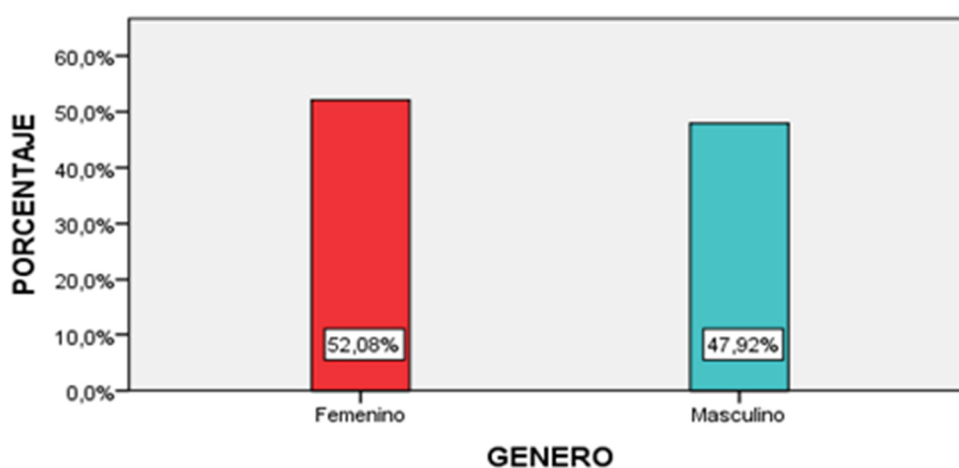


Grafico N°03: Distribucion de casos de melanoma maligno segun genero, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°03: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011.						
Distribución de casos según edad y género.						
Grupos de edad	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	Columna N %	recuento	Columna N %	recuento	Columna N %
< 20	2	,9%	4	2,0%	6	1,5%
20 - 29	4	1,9%	0	,0%	4	1,0%
30 - 39	13	6,1%	7	3,6%	20	4,9%
40 - 49	18	8,5%	15	7,7%	33	8,1%
50 - 59	41	19,2%	37	18,9%	78	19,1%
60 - 69	46	21,6%	43	21,9%	89	21,8%
70 - 79	51	23,9%	57	29,1%	108	26,4%
> 80	38	17,8%	33	16,8%	71	17,4%
Total	213	100,0%	196	100,0%	409	100,0%

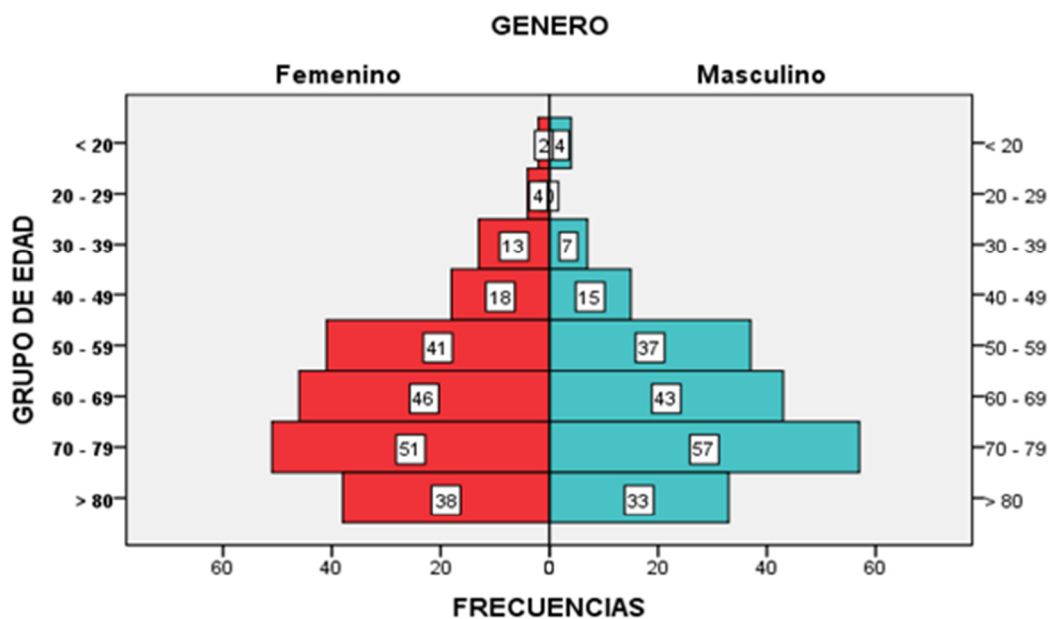


Grafico N°04: Distribucion de casos de melanoma maligno segun edad y genero, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°04: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011.						
Tipos histológicos según género.						
Tipos histológicos	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Lentigo Maligno	35	16,4%	18	9,2%	53	13,0%
Extensión Superficial	24	11,3%	15	7,7%	39	9,5%
Lentiginoso Acral	75	35,2%	74	37,8%	149	36,4%
Nodular	23	10,8%	41	20,9%	64	15,6%
Cutáneo no Clasificable	11	5,2%	4	2,0%	15	3,7%
Mucoso	33	15,5%	22	11,2%	55	13,4%
Metástasis	12	5,6%	22	11,2%	34	8,3%
Total	213	100,0%	196	100,0%	409	100,0%

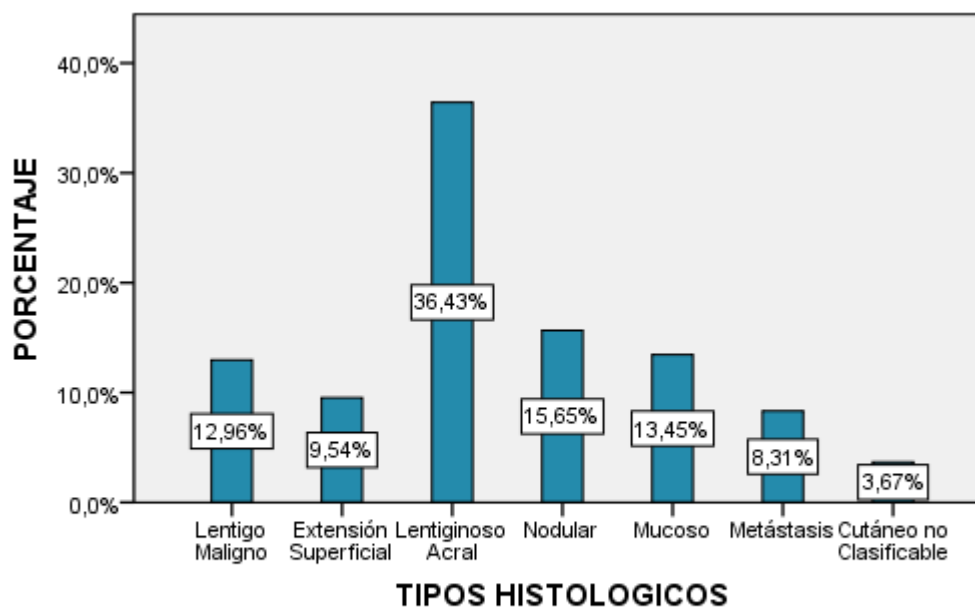
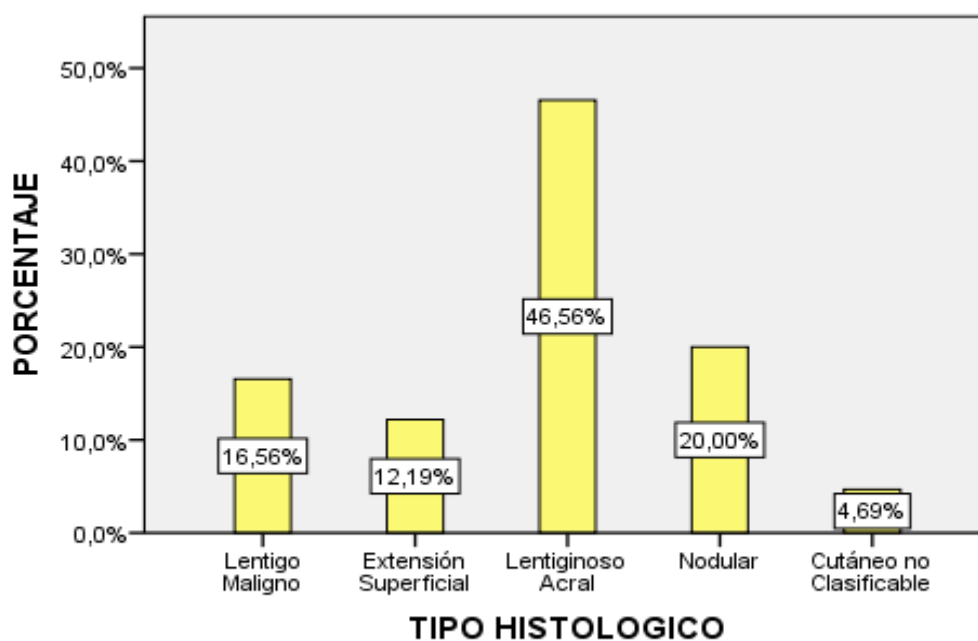


Gráfico N°05: Distribución de casos por tipos histológicos según género, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°05: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Tipos histológicos según género.						
Tipo histológico	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Lentigo Maligno	35	20,8%	18	11,8%	53	16,6%
Extensión Superficial	24	14,3%	15	9,9%	39	12,2%
Lentiginoso acral	75	44,6%	74	48,7%	149	46,6%
Nodular	23	13,7%	41	27,0%	64	20,0%
Cutáneo no Clasificable	11	6,5%	4	2,6%	15	4,7%
Total	168	100,0%	152	100,0%	320	100,0%



TIPO HISTOLOGICO
Gráfico N°06: Distribución por tipos histológicos cutáneos, HNERM, 2002-2011.

Tabla N° 06: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Nivel de invasión de Clark según tipo histológico.												
Clark	TIPOS HISTOLOGICOS											
	Lentigo Maligno		Extensión Superficial		Lentiginoso Acral		Nodular		Cutáneo no Clasificable		Total	
	Recuento	Columna N %	Recuento	Columna N %	Recuento	Columna N %	Recuento	Columna N %	Recuento	Columna N %	Recuento	Columna N %
I	42	79,2%	1	2,9%	16	11,3%	1	2,1%	0	,0%	60	21,0%
II	6	11,3%	12	34,3%	18	12,7%	1	2,1%	4	44,4%	41	14,3%
III	5	9,4%	14	40,0%	44	31,0%	9	19,1%	1	11,1%	73	25,5%
IV	0	,0%	6	17,1%	37	26,1%	15	31,9%	3	33,3%	61	21,3%
V	0	,0%	2	5,7%	27	19,0%	21	44,7%	1	11,1%	51	17,8%
Total	53	100,0%	35	100,0%	142	100,0%	47	100,0%	9	100,0%	286	100,0%

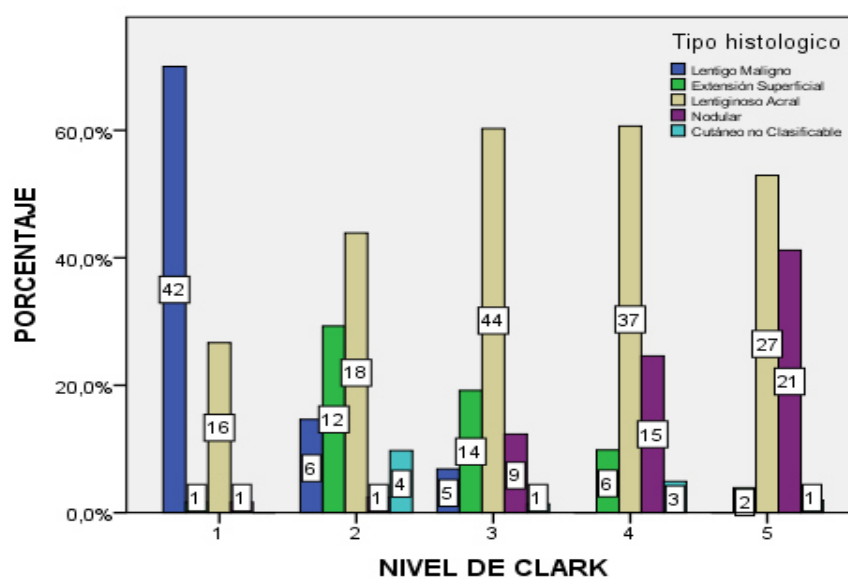


Grafico N°07: Nivel de invasión de Clark según tipo histológico, HNERM, 2002-2011.

Tabla N° 07: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Índice de Breslow según tipo histológico.												
Índice de Breslow	TIPOS HISTOLOGICOS											
	Lentigo Maligno		Extensión Superficial		Lentiginoso Acral		Nodular		Cutáneo no Clasificable		Total	
	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %
	nto	na N %	nto	N %	nto	N %	nto	N %	nto	N %	ento	N %
Intraepidérmico	34	64,2%	0	,0%	7	5,0%	0	,0%	0	,0%	41	14,6%
<= a 1.00 mm	17	32,1%	20	58,8%	34	24,1%	4	8,9%	3	42,9%	78	27,9%
1.01 a 2.00 mm	2	3,8%	7	20,6%	25	17,7%	5	11,1%	1	14,3%	40	14,3%
2.01 a 4.00 mm	0	,0%	4	11,8%	28	19,9%	13	28,9%	0	,0%	45	16,1%
Más de 4.00 mm	0	,0%	3	8,8%	47	33,3%	23	51,1%	3	42,9%	76	27,1%
Total	53	100,0%	34	100,0%	141	100,0%	45	100,0%	7	100,0%	280	100,0%

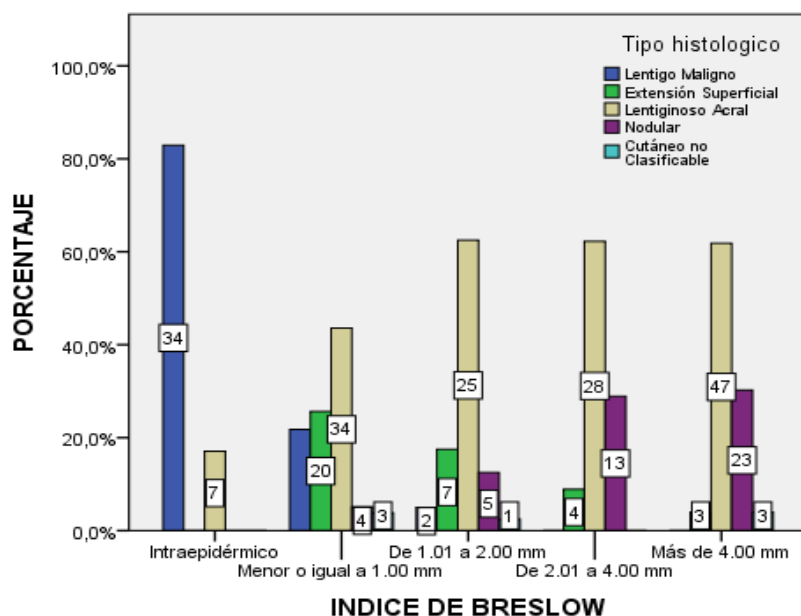


Grafico N°08: Índice de Breslow según tipo histológico, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°08: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011.												
Ulceración según tipo histológico.												
Ulceración	TIPO HISTOLOGICO											
	Lentigo Maligno		Extensión Superficial		Lentiginoso Acral		Nodular		Cutáneo no Clasificable		Total	
	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %	recuento	Colum N %
No	32	94,1%	20	76,9%	28	23,0%	9	20,0%	0	,0%	89	39,0%
Si	2	5,9%	6	23,1%	94	77,0%	36	80,0%	1	100,0%	139	61,0%
Total	34	100,0%	26	100,0%	122	100,0%	45	100,0%	1	100,0%	228	100,0%

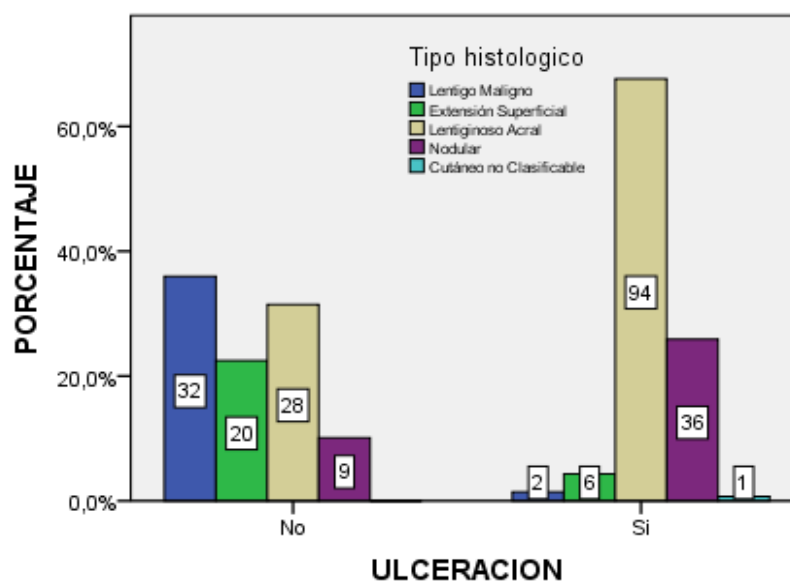


Grafico N°09: Ulceracion segun tipo histologico, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°09: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011.												
Estadios según tipo histológico.												
Estadio	TIPOS HISTOLOGICOS											
	Lentigo Maligno		Extensión Superficial		Lentiginoso Acral		Nodular		Cutáneo no Clasificable		Total	
	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %
Estadio 0	31	58,5%	0	,0%	7	4,7%	0	,0%	0	,0%	38	11,9%
Estadio I	16	30,2%	23	59,0%	28	18,8%	7	10,9%	0	,0%	74	23,1%
Estadio II	0	,0%	8	20,5%	47	31,5%	21	32,8%	0	,0%	76	23,8%
Estadio III	0	,0%	3	7,7%	44	29,5%	19	29,7%	1	6,7%	67	20,9%
Estadio IV	0	,0%	1	2,6%	11	7,4%	12	18,8%	1	6,7%	25	7,8%
No Conocido	6	11,3%	4	10,3%	12	8,1%	5	7,8%	13	86,7%	40	12,5%
Total	53	100,0%	39	100,0%	149	100,0%	64	100,0%	15	100,0%	320	100,0%

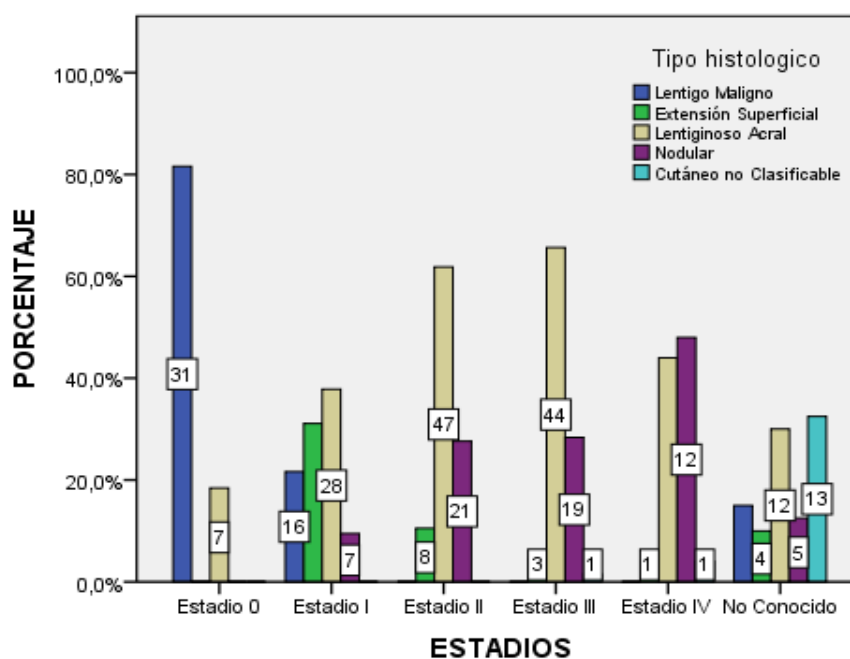


Grafico N°10: Estadios clinicos en melanoma maligno cutaneo segun tipo histologico, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°10: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011.						
Distribución topográfica según género						
localización	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	Columna N %	recuento	Columna N %	recuento	Columna N %
Cabeza y cuello	28	13,1%	27	13,8%	55	13,4%
Tronco	19	8,9%	17	8,7%	36	8,8%
Extremidad inferior	83	39,0%	84	42,8%	167	40,8%
Extremidad superior	19	8,9%	12	6,1%	31	7,6%
R. genital/inguinal	1	,5%	2	1,0%	3	,7%
Mucosos	33	15,5%	22	11,2%	55	13,4%
Metástasis	12	5,6%	22	11,2%	34	8,3%
Desconocido	18	8,5%	10	5,1%	28	6,8%
Total	213	100,0%	196	100,0%	409	100,0%

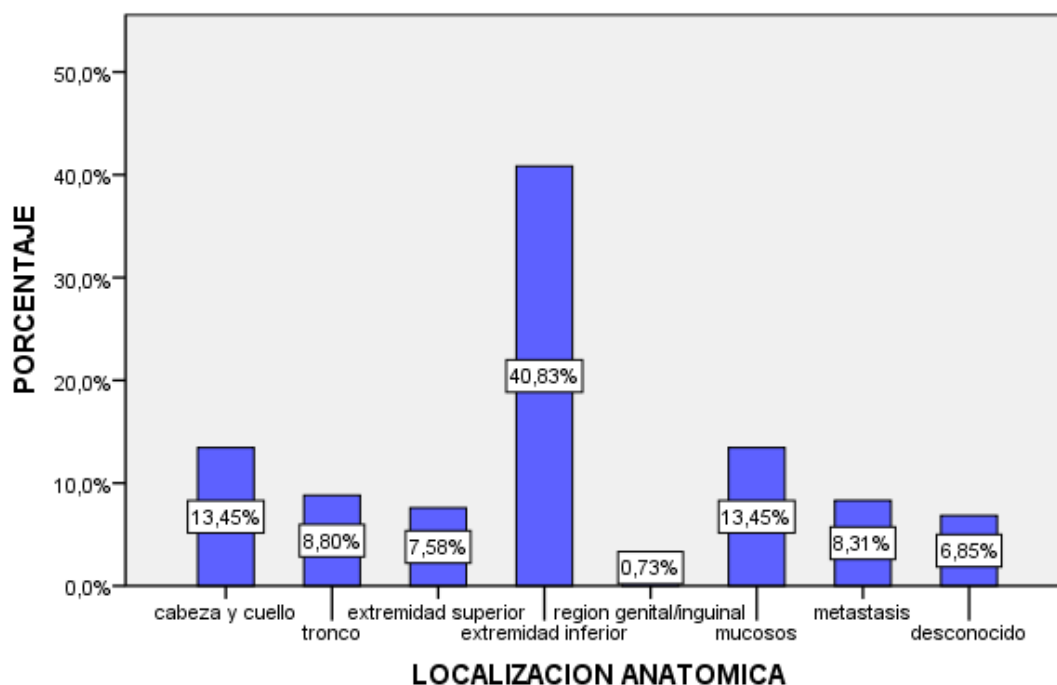


Grafico N°11: Localización anatómica de pacientes con melanoma maligno, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°11: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Distribución topográfica en extremidad superior e inferior.						
localización	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	Columna N %	recuento	Columna N %	recuento	Columna N %
Dedo/subungueal de pie	24	23,5%	30	31,2%	54	27,2%
Talón	23	22,5%	19	19,8%	42	21,2%
Planta	19	18,6%	21	21,9%	40	20,2%
Borde y dorso de pie	6	5,9%	5	5,2%	11	5,6%
Tobillo	2	1,9%	1	1,0%	3	1,5%
Muslo y pierna	5	4,9%	5	5,2%	10	5,1%
Dedo/subungueal mano	8	7,8%	2	2,1%	10	5,1%
Palma	2	1,9%	2	2,1%	4	2,0%
Muñeca	1	1,0%	0	,0%	1	0,5%
Brazo y antebrazo	11	10,8%	8	8,3%	19	9,6%
No determinado	1	1,0%	3	3,1%	4	2,0%
Total	102	100,0%	96	100,0%	198	100,0%

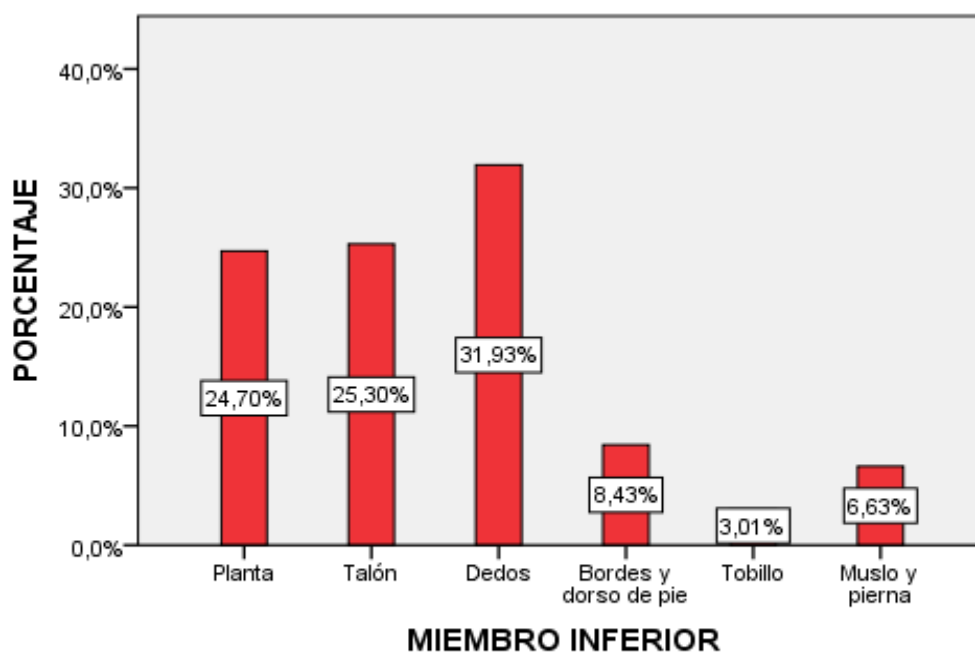


Grafico N°12: Localización corporal de melanoma maligno cutáneo en miembro inferior, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°12: Melanoma maligno mucoso en el HNERM, 2002-2011.						
Distribución topográfica según género.						
localización	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %
Globo ocular	4	12,1%	6	27,3%	10	18,2%
Seno maxilar	3	9,1%	0	,0%	3	5,5%
Paladar duro	0	,0%	2	9,1%	2	3,6%
Fosa nasal	3	9,1%	7	31,8%	10	18,2%
Lengua	1	3,0%	0	,0%	1	1,8%
Esófago	1	3,0%	0	,0%	1	1,8%
Colon	0	,0%	1	4,5%	1	1,8%
Canal anal	6	18,2%	4	18,2%	10	18,2%
Recto	6	18,2%	2	9,1%	8	14,5%
Introito uretral	1	3,0%	0	,0%	1	1,8%
Vagina	3	9,1%	0	,0%	3	5,5%
Labio mayor	2	6,1%	0	,0%	2	3,6%
Labio menor	2	6,1%	0	,0%	2	3,6%
Vulva	1	3,0%	0	,0%	1	1,8%
Total	33	100,0%	22	100,0%	55	100,0%

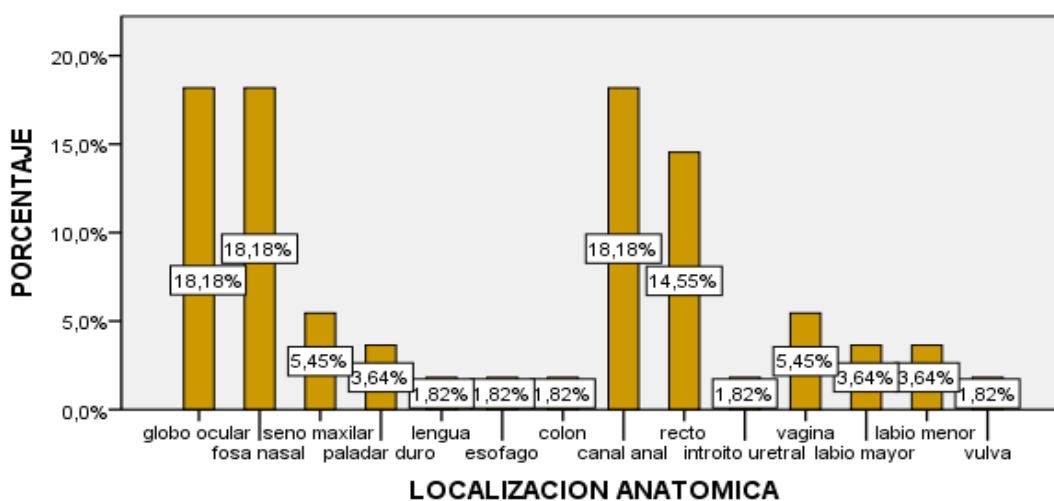


Grafico N°13: Localizacion corporal de melanoma maligno mucoso en el HNERM, 2002-2011.

Tabla N°13: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011.						
Lugar de procedencia según género.						
	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	Columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %
Lima	145	68,1%	109	55,6%	254	62,1%
Ica	12	5,6%	13	6,6%	25	6,1%
Loreto	5	2,3%	7	3,6%	12	2,9%
Arequipa	4	1,9%	4	2,0%	8	2,0%
Huancayo	3	1,4%	3	1,5%	6	1,5%
Huánuco	1	,5%	5	2,6%	6	1,5%
Ayacucho	2	,9%	3	1,5%	5	1,2%
Tacna	3	1,4%	1	,5%	4	1,0%
Cuzco	2	,9%	1	,5%	3	,7%
La libertad	0	,0%	2	1,0%	2	,5%
Ancash	0	,0%	2	1,0%	2	,5%
Apurímac	0	,0%	1	,5%	1	,2%
Cajamarca	1	,5%	0	,0%	1	,2%
Cerro de Pasco	1	,5%	0	,0%	1	,2%
Puno	1	,5%	1	,5%	2	,5%
No conocido	33	15,5%	44	22,4%	77	18,8%
Total	213	100,0%	196	100,0%	409	100,0%

Tabla N°14: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011. Ocupación según género.						
OCUPACION	GENERO					
	femenino		masculino		total	
	recuento	%	recuento	%	recuento	%
Ama de casa	93	43,7%	0	,0%	93	22,7%
Profesional	31	14,6%	25	12,8%	56	13,7%
Agricultor	3	1,4%	10	5,1%	13	3,2%
Estudiante	3	1,4%	2	1,0%	5	1,2%
Comerciante	3	1,4%	10	5,1%	13	3,2%
Chofer	0	,0%	7	3,6%	7	1,7%
Obrero	3	1,4%	3	1,5%	6	1,5%
Albañil	0	,0%	4	2,0%	4	1,0%
Otros	9	4,2%	11	5,6%	20	4,9%
Jubilado/cesante	32	15,0%	66	33,7%	98	23,9%
No datos	36	16,9%	58	29,6%	94	23,2%
Total	213	100,0%	196	100,0%	409	100,0%

Tabla N°15: Melanoma maligno tipo acral en el HNERM, 2002-2011. Antecedentes personales según género.						
Antecedentes personales	GENERO					
	femenino		masculino		total	
	recuento	%	recuento	%	recuento	%
Lesiones de riesgo: Queratosis actínica, antecedente de melanoma.	1	1.5%	3	5.0%	4	3.1%
Lesión de bajo riesgo: Múltiples nevus, lesiones maculares múltiples.	3	4.4%	1	1.7%	4	3.1%
Otros cánceres de piel: Carcinoma basocelular.	1	1.5%	0	0.0%	1	0.8%
Inmunosupresión: Corticoterapia, otros cánceres, LLC, LNH.	9	13.2%	3	5.0%	12	9.4%
Enfermedades inmunológicas: vitíligo, artritis reumatoide.	2	2.9%	1	1.7%	3	2.3%
Diabetes.	5	7.4%	5	8.3%	10	7.8%
onicomicosis, traumatismo ungueal, quemadura, extracción uña.	14	20.6%	7	11.7%	21	16.4%
otras enfermedades	31	45.6%	28	46.7%	59	46.1%
Ninguna	2	2.9%	12	20.0%	14	10.9%
total	68	100%	60	100.0%	128	100.0%

Tabla N° 16: Melanoma maligno en el HNERM, 2002-2011. Antecedentes personales de enfermedad según genero						
Antecedentes personales	GENERO					
	femenino		masculino		Total	
	recue nto	%	recue nto	%	recue nto	%
Lesiones de riesgo: Queratosis actínica, nevus displásico, Nevus melanocítico congénito gigante >20 cm, xeroderma pigmentoso, antecedente de melanoma.	13	7.1%	8	5.2%	21	6.2%
Lesión de bajo riesgo: Múltiples nevus, nevus melanocítico, queratoacantoma, lesiones maculares múltiples, lentigos solares.	15	8.2%	13	8.5%	28	8.3%
Otros cánceres de piel: Carcinoma basocelular, epidermoide.	7	3.8%	5	3.3%	12	3.6%
Inmunosupresión: Corticoterapia, otros cánceres,LLC,LNH.	15	8.2%	8	5.2%	23	6.8%
Uso de sustancias: tratamiento de psoriasis, bronceado, uso de tamoxifeno.	3	1.6%	0	0.0%	3	0.8%
Enfermedades inmunológicas: vitíligo, artritis reumatoide, psoriasis.	9	4.9%	3	1.9%	12	3.6%
Onicomycosis,traumatismo ungueal,quemadura,extracción uña.	14	7.6%	7	4.6%	21	6.2%
Otras enfermedades	96	52.2%	85	55.6%	181	53.7%
Ninguna	12	6.5%	24	15.7%	36	17.7%
Total	184	100%	153	100%	337	100%

Tabla N° 17: Melanoma maligno en el HNRM, 2002-2011. Tiempo de enfermedad hasta el diagnóstico.						
Tiempo de enfermedad	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
		% del N de la columna		% del N de la columna		% del N de la columna
	Recuento		Recuento		Recuento	
Menor a 6 meses	32	15,0%	33	16,8%	65	15,9%
De 6 a 12 meses	37	17,4%	33	16,8%	70	17,1%
Mayor a 12 meses	78	36,6%	58	29,6%	136	33,3%
No conocido	66	31,0%	72	36,7%	138	33,7%
Total	213	100,0%	196	100,0%	409	100,0%

Tabla N°18: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Tipo de lesión al diagnóstico.				
Tipo de lesión	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Macula	112	35,0	35,0	35,0
Nódulo	64	20,0	20,0	55,0
Pápula	10	3,1	3,1	58,1
Placa	3	,9	,9	59,0
Tumor	69	21,6	21,6	80,6
Úlcera	2	,6	,6	81,2
No datos	60	18,8	18,8	100,0
Total	320	100,0	100,0	

Tabla N°19: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Forma de lesión al diagnóstico.				
Forma de lesión	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Asimétrica	247	77,2	77,2	77,2
Simétrica	11	3,4	3,4	80,6
No datos	62	19,4	19,4	100,0
Total	320	100,0	100,0	

Tabla N°20: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Tamaño de lesión al diagnóstico.				
Tamaño de lesión	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<2 cm	134	41,9	41,9	41,9
2-4 cm	105	32,8	32,8	74,6
>4 cm	20	6,3	6,3	80,9
No datos	61	19,1	19,1	100,0
Total	320	100,0	100,0	

Tabla N°21: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Numero de lesiones al diagnóstico.				
Numero de lesiones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Única	269	84,1	84,1	84,1
Múltiple	18	5,6	5,6	89,7
No datos	33	10,3	10,3	100,0
Total	320	100,0	100,0	

Tabla N° 22: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Color de lesión al diagnóstico.				
Color de lesión	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negruzco	129	40,3	40,3	40,3
Negro marrón	44	13,8	13,8	54,0
Marrón pardo	15	4,7	4,7	58,7
Violáceo	8	2,5	2,5	61,2
Amelanotico	13	4,1	4,1	65,3
Otros	68	21,3	21,3	86,6
No datos	43	13,4	13,4	100,0
Total	320	100,0	100,0	

Tabla N°23: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011. Borde de lesión al diagnóstico.				
Borde de lesión	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Irregular	255	79,9	79,9	79,9
Regular	6	1,9	1,9	81,8
No datos	58	18,1	18,1	100,0
Total	319	100,0	100,0	

Tabla N° 24: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011.				
Síntomas al diagnóstico.				
Síntomas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Dolor	57	17,8	17,8	17,8
Prurito	49	15,3	15,3	33,1
Sangrado	23	7,2	7,2	40,3
Aumento de tamaño	39	12,2	12,2	52,5
Secreción	7	2,2	2,2	54,7
Asintomático	43	13,4	13,4	68,1
Otros	14	4,4	4,4	72,5
No datos	88	27,5	27,5	100,0
Total	320	100,0	100,0	

Tabla N°25: Melanoma maligno cutáneo en el HNERM, 2002-2011.						
Tratamiento según género.						
Tratamiento	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %
CX	111	73,0%	85	61,6%	196	67,6%
RT	5	3,3%	4	2,9%	9	3,1%
QT	2	1,3%	1	,7%	3	1,0%
CX+RT	2	1,3%	6	4,3%	8	2,8%
CX+INM	25	16,4%	29	21,0%	54	18,6%
CX+QT	6	3,9%	4	2,9%	10	3,4%
QT+INM	0	,0%	1	,7%	1	,3%
RT+QT	0	,0%	2	1,4%	2	,7%
CX+QT+INM	1	,7%	3	2,2%	4	1,4%
CX+QT+RT	0	,0%	1	,7%	1	,3%
QT+INM+RT	0	,0%	1	,7%	1	,3%
CX+RT+INM	0	,0%	1	,7%	1	,3%
Total	152	100,0%	138	100,0%	290	100,0%

Tabla N°26: Melanoma maligno mucoso y metástasicos en el HNERM, 2002-2011.						
Tratamiento según género.						
Tratamiento	GENERO					
	Femenino		Masculino		Total	
	recuento	columna N %	recuento	columna N %	recuento	columna N %
CX	11	33,3%	12	41,4%	23	37,1%
RT	6	18,2%	1	3,4%	7	11,3%
QT	2	6,1%	2	6,9%	4	6,5%
INM	0	,0%	1	3,4%	1	1,6%
CX+RT	4	12,1%	4	13,8%	8	12,9%
QT+RT	2	6,1%	1	3,4%	3	4,8%
RT+QT	2	6,1%	1	3,4%	3	4,8%
CX+INM	0	,0%	1	3,4%	1	1,6%
CX+QT	4	12,1%	2	6,9%	6	9,7%
CX+IMN+QT	1	3,0%	0	,0%	1	1,6%
CX+INM+RT	0	,0%	3	10,3%	3	4,8%
CX+QT+INM	0	,0%	1	3,4%	1	1,6%
CX+QT+RT	1	3,0%	0	,0%	1	1,6%
Total	33	100,0%	29	100,0%	62	100,0%

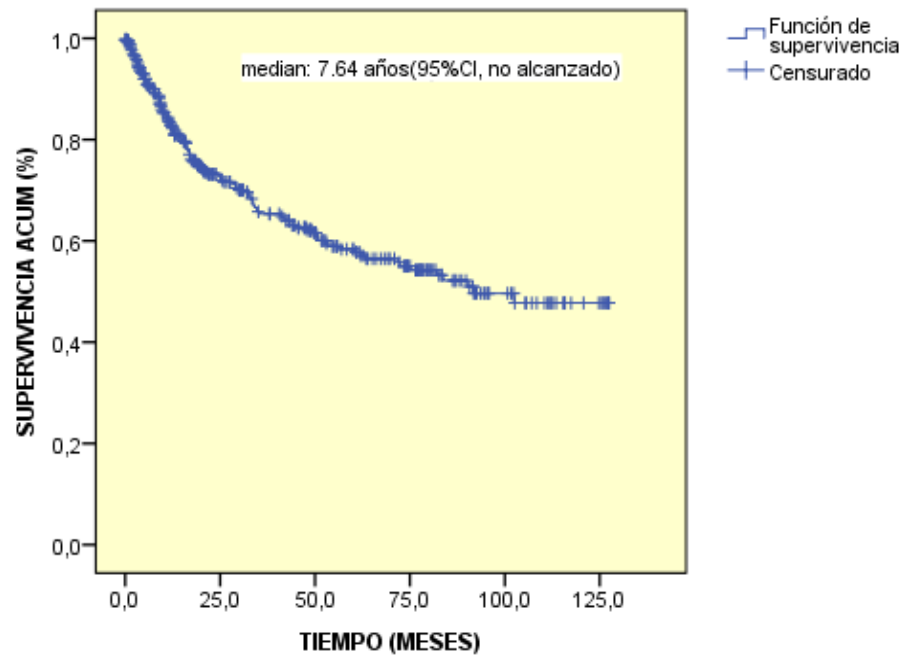


Grafico N°14: Kaplan-Meier, curva de supervivencia global de todos los casos de melanoma maligno, HNERM, 2002-2011.

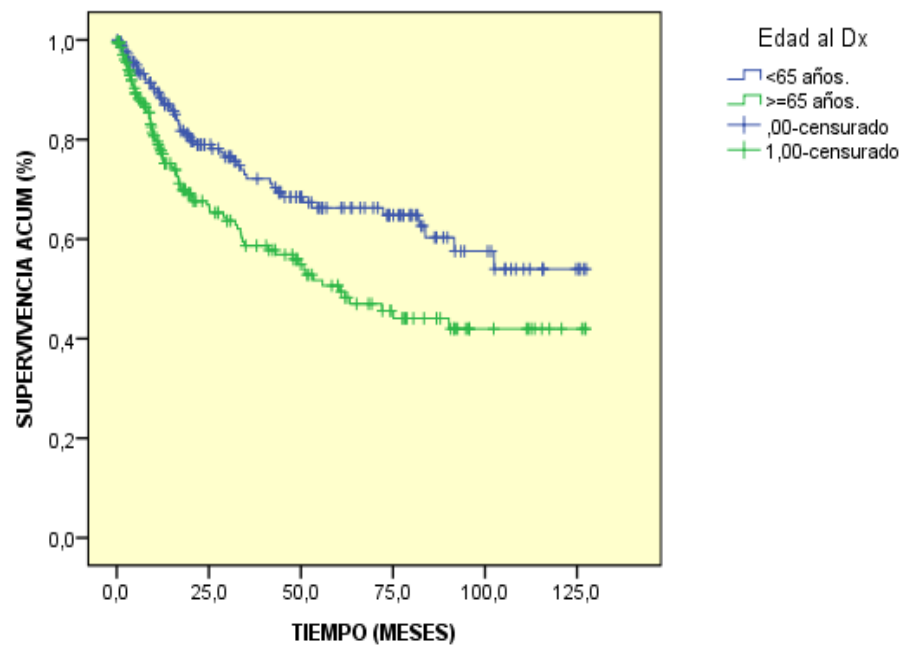


Grafico N°15: Kaplan-Meier, curva de supervivencia global (OS) de casos de melanoma maligno por edad al diagnostico, HNERM, 2002-2011.

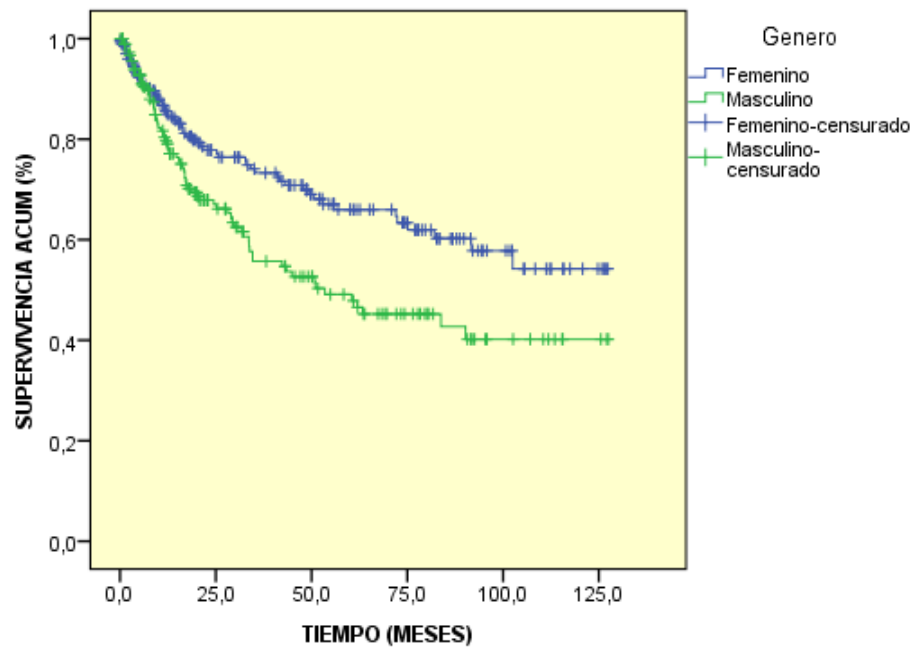


Grafico N°16: Kaplan-Meier, curva de supervivencia global (OS) de casos de melanoma maligno por genero, HNERM, 2002-2011.

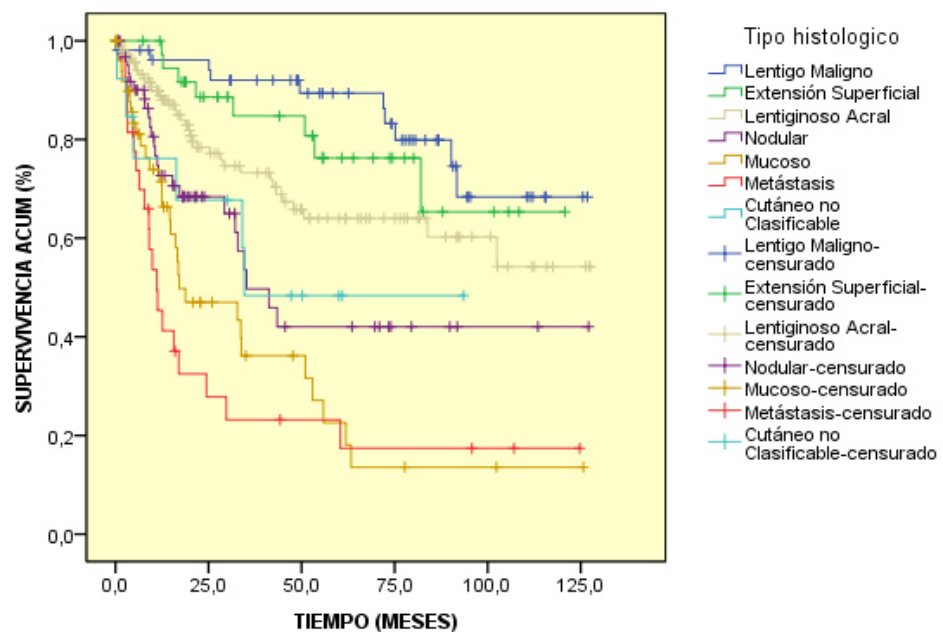


Grafico N°17: Kaplan-Meier, curvas de supervivencia global (OS) de casos de melanoma maligno por tipo histológico, HNERM, 2002-2011.

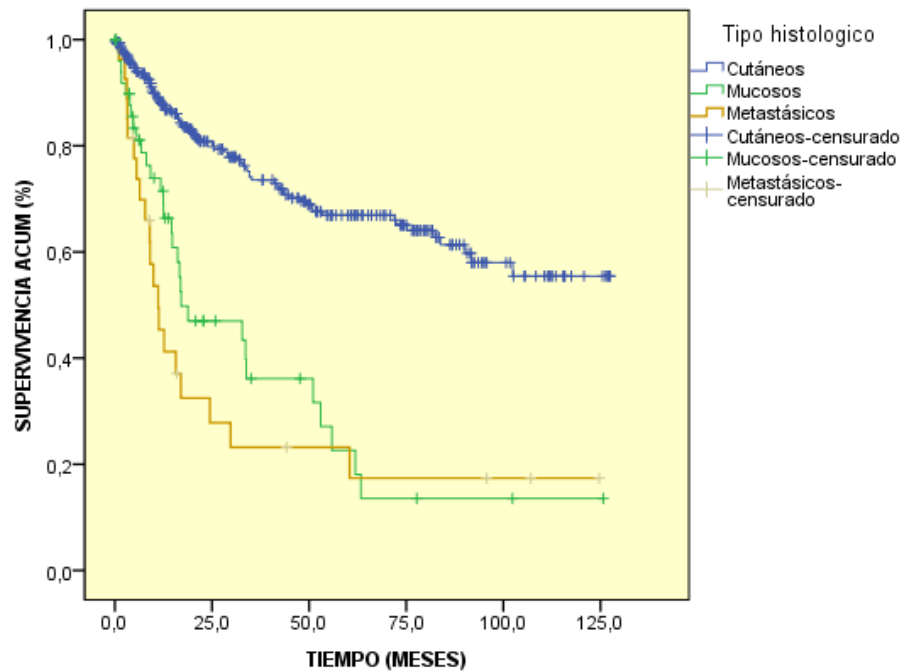


Grafico N°18: Kaplan-Meier, curvas de supervivencia (OS) de casos de melanoma maligno por tipo cutáneo, mucoso y metastásico, HNERM, 2002-2011.

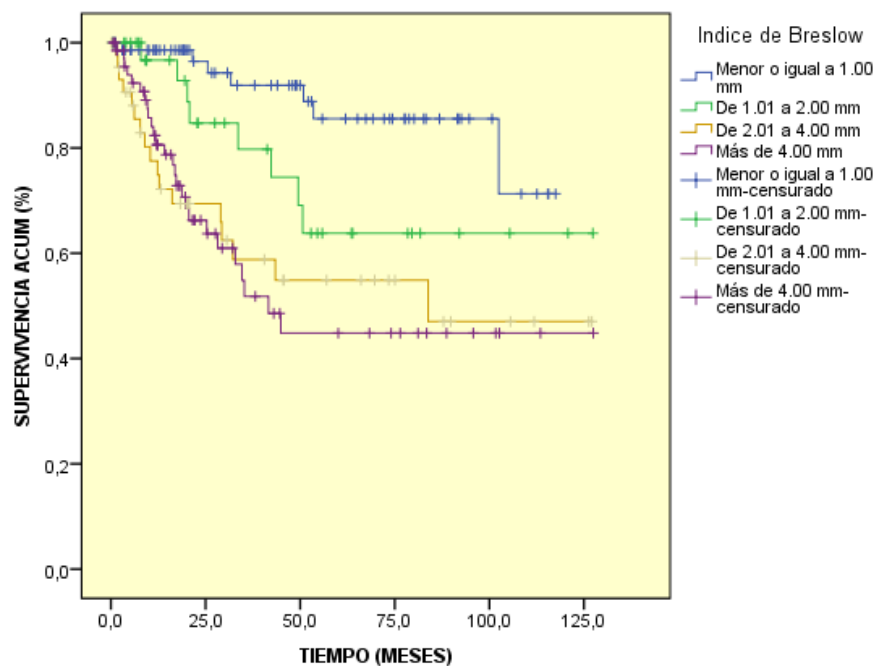


Grafico N°19: Kaplan-Meier, curvas de supervivencia global (OS) de melanoma maligno cutáneo por índice de Breslow, HNERM, 2002-2011.

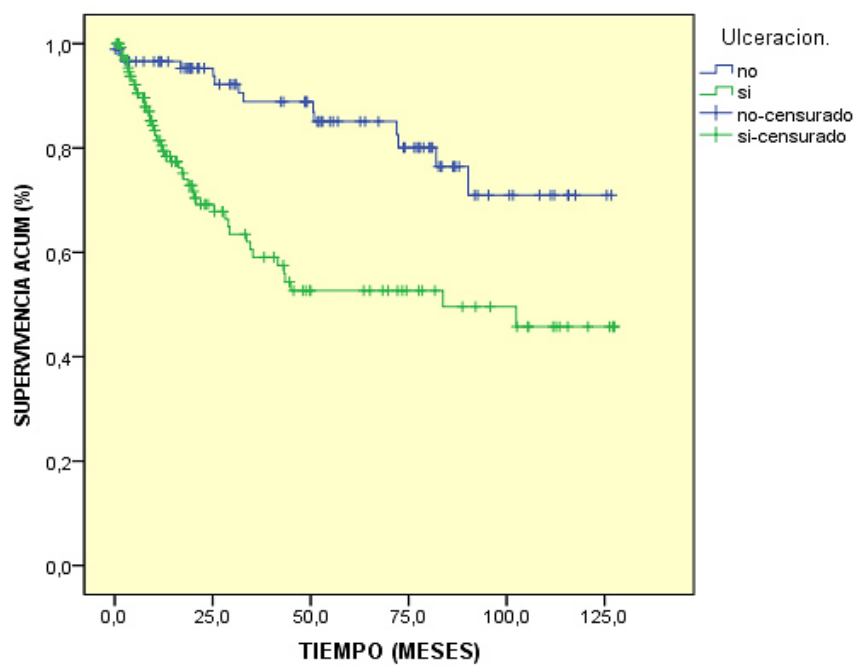


Grafico N°20: Kaplan Meier, curvas de supervivencia global (OS) de casos de melanoma maligno cutaneo por ulceracion, HNERM, 2002-2011.

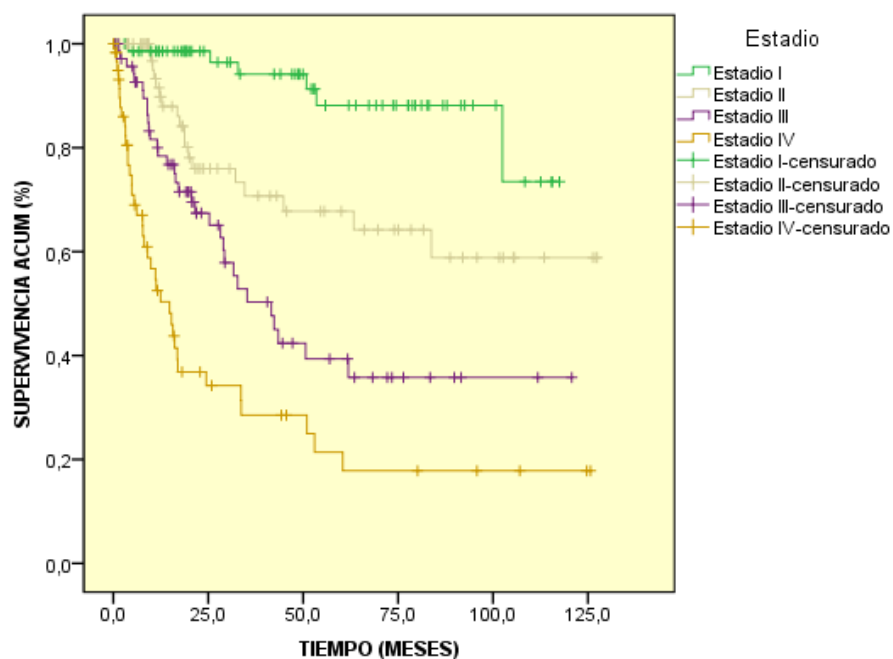


Grafico N°21: Kaplan- Meier, curvas de supervivencia global (OS) de melanoma maligno por estadios, HNERM, 2002-2011.

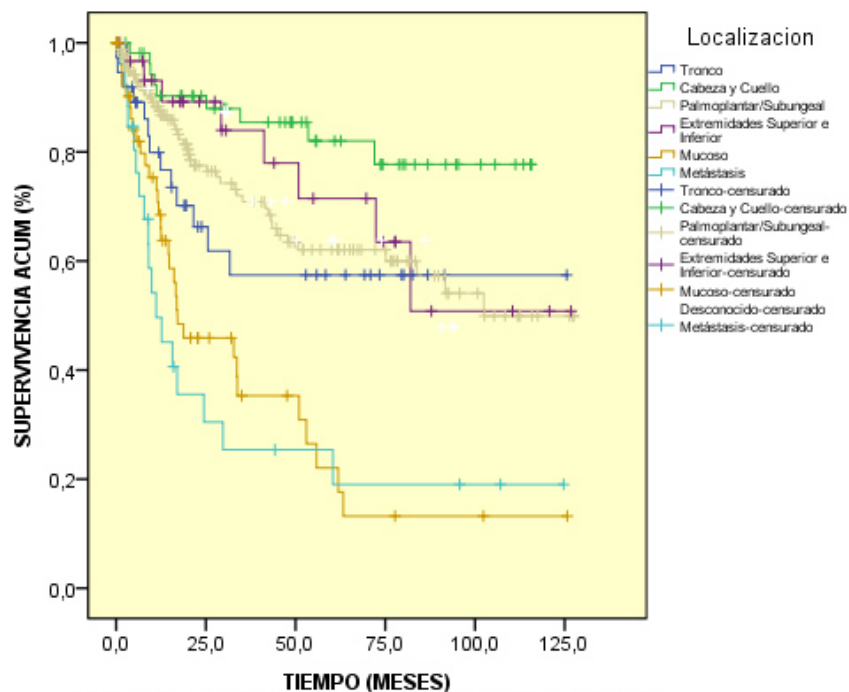


Grafico N°22: Kaplan Meier, curvas de supervivencia global (OS) de casos de melanoma maligno por localizacion corporal, HNERM, 2002-2011.

Tabla N°27: Análisis multivariado de factores pronósticos para la supervivencia global en pacientes con melanoma maligno.

Factores pronósticos	Valor de p
Estadio	0,010
Nivel de Breslow	0,105
Ulcera	0,147
Tipo histológico	0,670

Tabla N°28: Análisis univariado de factores pronósticos para la supervivencia global en paciente con melanoma maligno.		
Factores	Mediana OS	Valor de p
Edad		
<65 años	no alcanzado	0,003
>=65 años	5,036	
Sexo		
Femenino	no alcanzado	0.005
Masculino	4,458	
localización		
Cabeza y cuello	no alcanzado	<0,001
Tronco	no alcanzado	
Extremidades	no alcanzado	
Palmoplantar/subungueal	8,539	
Mucoso	1,425	
Metastasisico	0,928	
Tipo histológico		
Lentigo maligno	no alcanzado	<0,001
Extensión superficial	no alcanzado	
Lentiginoso acral	no alcanzado	
Nodular	2,939	
Mucoso	1,417	
Metastasisico	0,928	
M. cutáneo, mucoso y metastasisico		
M. cutáneo.	no alcanzado	<0,001
M. mucoso	1,425	
M. metastasisico	0,928	
Nivel de Breslow		
<=1,00mm	no alcanzado	<0,001
1.01 a 2.00 mm	no alcanzado	
2.01 a 4.00 mm	6,983	
> 4.00 mm	2,039	
Estadio		
I	no alcanzado	<0,001
II	no alcanzado	
III	3,469	
IV	1,233	
Ulceración		
No	no alcanzado	<0,001
Si	3,469	

